

Einfluss
der Flüssigkeitszufuhr/ des Urinvolumens
auf die Progression einer
chronischen Nierenerkrankung

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Katrin Nimser
geboren am 02.05.1978 in Rudolstadt**

Gutachter

- 1. Prof. Dr. G. Stein, Jena**
- 2. Prof. Dr. J. Misselwitz, Jena**
- 3. Prof. Dr. G. Kraatz, Greifswald**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.01.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung und Ziele	4
3. Material und Methoden	12
3.1. Studiendesign	12
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
3.3. Datenquellen.....	13
3.4. Variablen.....	14
3.5. Statistik	15
3.6. Definitionen.....	17
3.6.1. Niereninsuffizienz.....	17
3.6.2. Flüssigkeitsaufnahme/ Urinvolumen	17
3.6.3. Kreatininclearance nach Cockroft und Gault.....	18
3.6.4. Mittlerer Arterieller Druck (MAD)	18
3.7. Einteilung der Patienten.....	19
3.7.1. Stadium der Niereninsuffizienz.....	19
3.7.2. Alter.....	20
3.7.3. Sammelurin	20
4. Ergebnisse.....	21
4.1. Ausgangssituation	21
4.2. Einfluss der Grunderkrankung auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	23
4.3. Einfluss des Urinvolumens/24h auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	26
4.4. Einfluss des Blutdrucks auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	34
4.5. Einfluss des Natrium im Sammelurin auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	38
4.6. Einfluss des Alters der Patienten auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	44

4.7. Einfluss des Geschlechts auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	50
4.8. Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	55
4.9. Multivariate Betrachtung	57
5. Diskussion	60
5.1. Einfluss der Grunderkrankung auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	60
5.2. Einfluss des Urinvolumens/24h auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	62
5.3. Einfluss des Blutdrucks auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	71
5.4. Einfluss des Natrium im Sammelurin auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	74
5.5. Einfluss des Proteins im Sammelurin auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	79
5.6. Einfluss des Alters auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	82
5.7. Einfluss des Geschlechts auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	85
5.8. Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung	87
6. Schlussfolgerung	90
Verzeichnis der Abbildungen	92
Verzeichnis der Tabellen	94
Literaturverzeichnis	96
Danksagung	108
Ehrenwörtlich Erklärung.....	109
Lebenslauf	110

Abkürzungsverzeichnis

ADH	antidiuretisches Hormon
ANF	atrialer natriuretischer Faktor
Ang II	Angiotensin II
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AVP	Arginin Vasopressin
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
d.h.	das heißt
dia	diastolisch (Blutdruck)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m ²)
GN	Glomerulonephritis
K/DOQI	Kidney/ Dialysis Outcome Quality Initiative
KG	Körpergewicht
m	männlich
MAD	mittlerer arterieller Druck
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NAST	Nierenarterienstenose
p	Signifikanz
PN	Pyelonephritis
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung
sog	so genannt
sys	systolisch (Blutdruck)
u.a.	unter anderem
uvm.	und vieles mehr
vergl.	vergleiche
w	weiblich

1. Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Rahmen und Hintergrund: Wasser ist einer der wichtigsten Grundbausteine des Lebens. Die Nieren sind als Ausscheidungsorgane wesentlich an der Regulierung des Flüssigkeitshaushaltes beteiligt. Sind die Nieren dauerhaft geschädigt oder in ihrer Funktion eingeschränkt, kommt es zu Störungen der Flüssigkeitsbilanz. Es wurden bisher einige Studien über die Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Flüssigkeitsbilanz durchgeführt. Die Einflüsse der Flüssigkeitsaufnahme auf die Funktion der chronisch kranken Niere des Menschen sind bisher jedoch wenig untersucht.

Fragestellung und Ziele: Diese Arbeit soll dazu beitragen, das Vorhandensein von Einflüssen der Flüssigkeitsaufnahme auf die Progression von chronischen Nierenerkrankungen zu klären, um gegebenenfalls durch die Steuerung der Flüssigkeitszufuhr die Therapie solcher Erkrankungen optimieren zu können. In diesem Zusammenhang wurde geprüft, welche weiteren Einflussfaktoren außer der Trinkmenge Auswirkungen auf den Wasserhaushalt und auf den Verlauf der chronischen Nierenerkrankungen haben.

Methoden: Für die vorliegende Studie wurden Daten von 74 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung retrospektiv erfasst und ausgewertet. Patienten mit Dialysepflicht, Nierentransplantat oder konsumierenden Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Der Datenerhebungszeitraum teilte sich in dieser Längsschnittstudie in zwei Abschnitte vom 01.1995 bis 12.1997 und vom 01.2000 bis 12.2003. In den Jahren 1998 bis 1999 wurden keine Daten erfasst.

Neben demografischen Daten und der Menge des Sammelurin/24h wurden die Ausscheidung von Natrium, Kreatinin, Harnstoff und anderer Werte wie die Kreatininclearance erfasst. Aus dem Serum wurden ebenfalls ausgewählte Werte verwendet. Die Kreatininclearance wurde neben den im Labor ermittelten Werten mittels der Formel nach Cockcroft und Gault errechnet. Der im Rahmen der nephrologischen Sprechstunde ermittelte Blutdruck wurde ebenso wie die ambulant gemessenen Langzeitblutdruckwerte in den Beobachtungszeiträumen erfasst.

Die Auswertung erfolgte in statistischen Berechnungen von Mittelwerten, Standardabweichungen, Signifikanzen und dem 1.tatistische Verfahren waren der T-

Test für gepaarte und unabhängige Stichproben, die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier sowie die multivariate Regressionsanalyse.

Um Vergleiche durchzuführen und unterschiedliche Einflüsse bewerten zu können, wurde die Patientenpopulation anhand des durchschnittlichen Urinvolumens/24h, des Alters, des Geschlechts, der Kreatininclearance, der NaCl-Aufnahme/24h und nach den nephrologischen Grunderkrankungen in verschiedene Gruppen unterteilt.

Ergebnisse und Diskussion: Das durchschnittliche Patientenalter betrug zu Studienbeginn 51 Jahre. Das durchschnittliche Urinvolumen lag zu diesem Zeitpunkt bei 2052 ml/24h, die Patienten wiesen die Stadien 1 bis 5 der chronischen Niereninsuffizienz nach K/DOQI auf. Im Verlauf ergab sich keine signifikante Änderung des durchschnittlichen Urinvolumens/24h. Nach der Unterteilung der Patienten in verschiedene Gruppen anhand ihres durchschnittlichen Urinvolumens/24h wurde festgestellt, dass Patienten mit einer Flüssigkeitsaufnahme, welche zu einem Urivolumen > 2353 ml/24h führte, mit einer signifikant ($p = 0,038$) höheren Wahrscheinlichkeit zu einem früheren Zeitpunkt einen Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ erfuhren, als jene mit einer Flüssigkeitsaufnahme, welche zu einem Urinvolumen < 1808 ml/24h führte. Auch Patienten mit einem Urinvolumen zwischen 1808 und 2353 ml/24h hatten tendenziell eine langsamere Progression als die Patienten mit einem höheren Urinvolumen. Dieser positive Effekt einer geringen Flüssigkeitsaufnahme auf die Progression der Nierenerkrankung wurde durch weitere Untersuchungen mit verschiedenen Einteilungen der Patienten bestätigt. Eine zu geringe Flüssigkeitsaufnahme kann jedoch zur Dehydratation führen. Daher sollte die Flüssigkeitsaufnahme der Patienten durch deren Durst geleitet werden. Neben der Flüssigkeitsaufnahme wurden auch die Natriumaufnahme, das Alter, die Grunderkrankung, der Blutdruck, das Geschlecht und die medikamentöse Therapie auf ihre Auswirkungen auf das Urinvolumen/24h bzw. auf die chronischen Nierenerkrankungen hin untersucht. Als signifikant stellte sich hierbei heraus, dass weibliche Patienten und Patienten mit einer höheren Proteinausscheidung im Urin eine schnellere Progression aufwiesen.

Schlussfolgerungen: Die Menge der aufgenommenen Flüssigkeit hat einen Einfluss auf die Progression von chronischen Nierenerkrankungen. Es können keine exakten Empfehlungen für eine Flüssigkeitsmenge gegeben werden. Tendenziell ist nach den Ergebnissen dieser Studie jedoch eine Flüssigkeitsaufnahme, welche zu einem Urinvolumen > 1800 und < 2300 ml/24h führt, von Vorteil für die Progression der

chronischen Niereninsuffizienz. Die Patienten sollten sich von ihrem Durst leiten lassen.

2. Einleitung und Ziele

Leben ist mit Wasser untrennbar verbunden. Es ist Ausgangspunkt und Endprodukt unzähliger biochemischer Reaktionen. Es ist Lösungsmittel, Transportmittel, Wärmepuffer, Kühlmittel uvm. Wasser ist nicht nur in den Zellen enthalten, sondern umspült diese auch als extrazelluläre Flüssigkeit. Der Mensch besteht aus einem mittleren Gesamtwassergehalt von ca. 60%, welcher mit dem Geschlecht und dem Alter variiert. Ein Säugling besteht zu 75% aus Wasser, ältere Frauen haben nur noch 46% Gesamtwassergehalt. Dieser Unterschied erklärt sich durch den Wassergehalt verschiedener Gewebe. Durchschnittlich besitzen die meisten Gewebe einen Wassergehalt von ca. 73%. Das Fettgewebe dagegen nur ca. 20% (Silbernagl 2003).

3/5 des Wassers befindet sich im Intrazellularraum, 2/5 im Extrazellularraum. Zwischen den beiden Flüssigkeitsräumen bewegt sich das Wasser frei und passiv entlang des osmotischen Gradienten, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat (Valtin und Schäfer 1995). Das Wasser bietet den Zellen eine ähnliche konstante Umwelt, wie sie schon die ersten Einzeller in Form des Urmeeres vorfanden.

Der weitgehend konstante Wassergehalt des Körpers ist das Ergebnis einer ausgeglichenen Wasserbilanz. Dazu ist die Zufuhr der lebensnotwendigen Flüssigkeit ebenso wichtig, wie die ausgeglichene Abgabe.

Die durchschnittliche Flüssigkeitszufuhr beträgt beim erwachsenen Menschen etwa 2,5 l/d, was einem Flüssigkeitsbedarf von 20 bis 40 ml/kg KG entspricht. Die Flüssigkeitsaufnahme setzt sich aus Getränken, Wasser in fester Nahrung und Oxidationswasser zusammen. In etwa nimmt jeder Mensch 1,3 l als Getränk, 0,9 l mit der festen Nahrung auf und im Stoffwechsel entstehen ca. 300 ml Oxidationswasser pro Tag (Silbernagl 2003).

Die Wasserausscheidung erfolgt in erster Linie über den Urin, aber auch über die Atemluft, die Haut und den Stuhl, wobei etwa 1,5 l über die Niere ausgeschieden werden, 900 ml über Haut und Lunge und 100 ml über den Stuhl. Die Niere filtert pro Tag annähernd 180 l, obwohl der Mensch nur aus annähernd 42 l Wasser besteht. Ungefähr 178,5 l werden wieder reabsorbiert. Das bedeutet, dass etwa 99,2 % der gefilterten Menge rückresorbiert werden (Valtin und Schäfer 1995).

Ein Mensch nimmt aber nicht jeden Tag exakt die gleiche Menge Flüssigkeit auf. Der Getränkekonsum ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich und hängt von äußeren

Einflüssen wie Außentemperatur, körperliche Aktivität, Durstgefühl, gesellschaftlichen Gewohnheiten und Ritualen ab. So kann durch vermehrtes Schwitzen bei Anstrengung und/oder erhöhter Außentemperatur der Flüssigkeitsverlust auf mehrere Liter pro Stunde erhöht sein, was durch Aufnahme gleich großer Wasser- und Salzmengen ausgeglichen werden muss. Umgekehrt muss eine relativ zu hohe Flüssigkeitsaufnahme durch eine gesteigerte Harnausscheidung bilanziert werden. Die tägliche Wasserabgabe variiert zwischen den Menschen und beim gleichen Menschen von Tag zu Tag und in Abhängigkeit von der Flüssigkeitsaufnahme. Es kann zu einer erheblichen Steigerung des Wasserumsatzes kommen und es muss immer wieder eine ausgeglichene Bilanz erzielt werden (Silbernagl 2003).

Die Niere ist das wichtigste Organ zur Erhaltung der Homöostase des inneren Milieus des Körpers (Sieberth 2000). Die konstante Zusammensetzung von extrazellulärer und intrazellulärer Körperflüssigkeit wird durch verschiedene Partialfunktionen der Niere erzielt. Somit reguliert sie das Flüssigkeitsvolumen und die Osmolalität des Blutes und trägt dazu bei, dass die Elektrolytkonzentrationen im Körper konstant gehalten und elektrische Gradienten zwischen Intra- und Extrazellularraum aufrecht erhalten werden.

Liegt eine Hypovolämie oder ein Natriummangel vor oder sinkt der renale Blutdruck unter 90 mmHg, wird über renale Barorezeptoren das Renin–Angiotensin–Aldosteron–System aktiviert. Etwa 20 min nach Blutdruckabfall im gesunden Körper entsteht das Angiotensin II, welches die Sekretion von Aldosteron in der Nebennierenrinde stimuliert. Weiterhin bewirkt es eine Vasokonstriktion des Vas afferens und/ oder Vas efferens und trägt wesentlich zur Regulierung der Nierendurchblutung und der GFR bei. Zudem fördert Ang II direkt die Na Resorption im proximalen Tubulus ebenso wie das Aldosteron (Silbernagl 2003). Wird eine Zunahme der Plasmaosmolalität über die Osmorezeptoren registriert, gibt es zwei sehr sensible Mechanismen, die den Wasserhaushalt konstant halten. Es entsteht Durstgefühl und es kommt schon bei einem Anstieg der Plasmaosmolalität um 1–2 % zu einer vermehrten ADH Ausschüttung. Über V2–Rezeptoren werden verstärkt Aquaporine in den distalen Tubulus und im Sammelrohr eingebaut, was zu einer vermehrten Wasserrückresorption führt. Wasser kann außer im aufsteigenden Ast der Henle’schen Schleife auch im gesamten Nephron in unterschiedlichen Mengen resorbiert werden.

Obwohl die Regulierung der Flüssigkeitsausscheidung von renalen Mechanismen und zirkulierenden Hormonen, wie z. B. ADH und AVP bewerkstelligt wird, ist die Wasseraufnahme, kontrolliert durch den Durst, die einzige Möglichkeit, Wasserdefizite auszugleichen. Die renale Wasserkonservierung dagegen kann nur weitere Verluste minimieren. Sollte die Durstfunktion defekt oder der Zugang zu Wasser verwehrt sein, so resultiert Dehydratation oder sogar der Tod (Phillips et al. 1991). Somit ist Durst ein sehr wichtiger Faktor für die Flüssigkeitszufuhr und die Aufrechterhaltung des Salz- und Wasserhaushaltes des Menschen (Abb1).

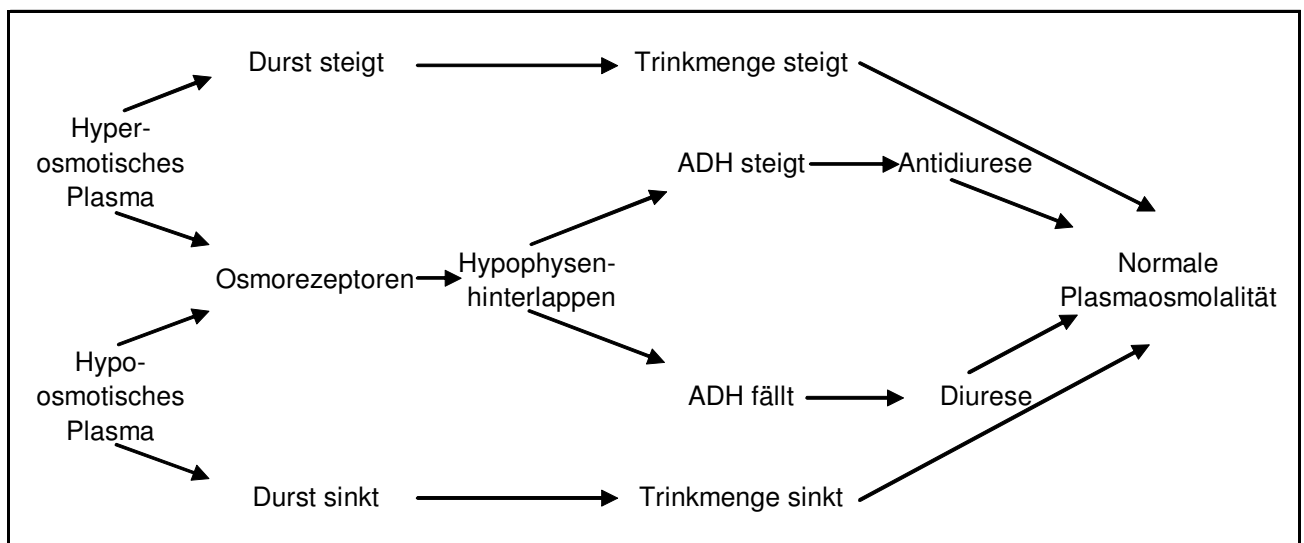


Abbildung 1: Zusammenwirken von Durst und Osmorezeptoren-System bei der Freisetzung von ADH zum Ausgleich der Wasserbilanz, widerspiegelt in einer normalen Plasma-Osmolalität (Valtin und Schäfer 1995)

Durst ist definiert als eine bewusste Wahrnehmung eines Bedürfnisses nach Wasser und des Wunsches zu trinken (Robertson 1991).

Bei den meisten Menschen gehören Essen und Trinken untrennbar zusammen. Es ist jedoch noch unklar, ob es wirklich Durst ist oder nur das Verlangen nach Geschmack, der im Alltag zum Trinken verleitet. Durst ist ein Mechanismus, der durch das so genannte Durstzentrum im Hypothalamus gesteuert wird. Durstausschösend sind eine erhöhte Osmolalität der Körperflüssigkeiten und eine vermehrte Angiotensin II-Konzentration im Liquor.

Durst wird im gesunden Patienten durch die Osmorezeptoren der extrazellulären Flüssigkeit reguliert und entsteht ab einer Plasmaosmolalität von 290 mosmol/kg. Die Ausschüttung von Vasopressin beginnt vorher bei 285 mosmol/kg. D.h. Durst beginnt

erst, wenn die Sekretion von Vasopressin bereits stimuliert wurde. Die Vasopressinausschüttung hingegen kann auch durch nicht osmotische Stimuli wie Übelkeit, Hypoxie, Insulin oder Angiotensin II aktiviert werden (Lohr und Keppler 2000).

Tritt im Gegensatz eine Zunahme des extrazellulären Volumens auf, z.B. bei Aufnahme größerer Mengen freien Wassers, so wird vermehrt das atriale natriuretische Peptid aus dem rechten Vorhof freigesetzt und die ADH – und Reninsekretion gehemmt. Dies führt über eine verminderte Wasserdurchlässigkeit des Sammelrohrs und des späten distalen Tubulus zu einer vermehrten Natriumausscheidung und Wasserdiurese. Die GFR wird reaktiv erhöht (Lohr und Keppler 2000) (Abb 2).

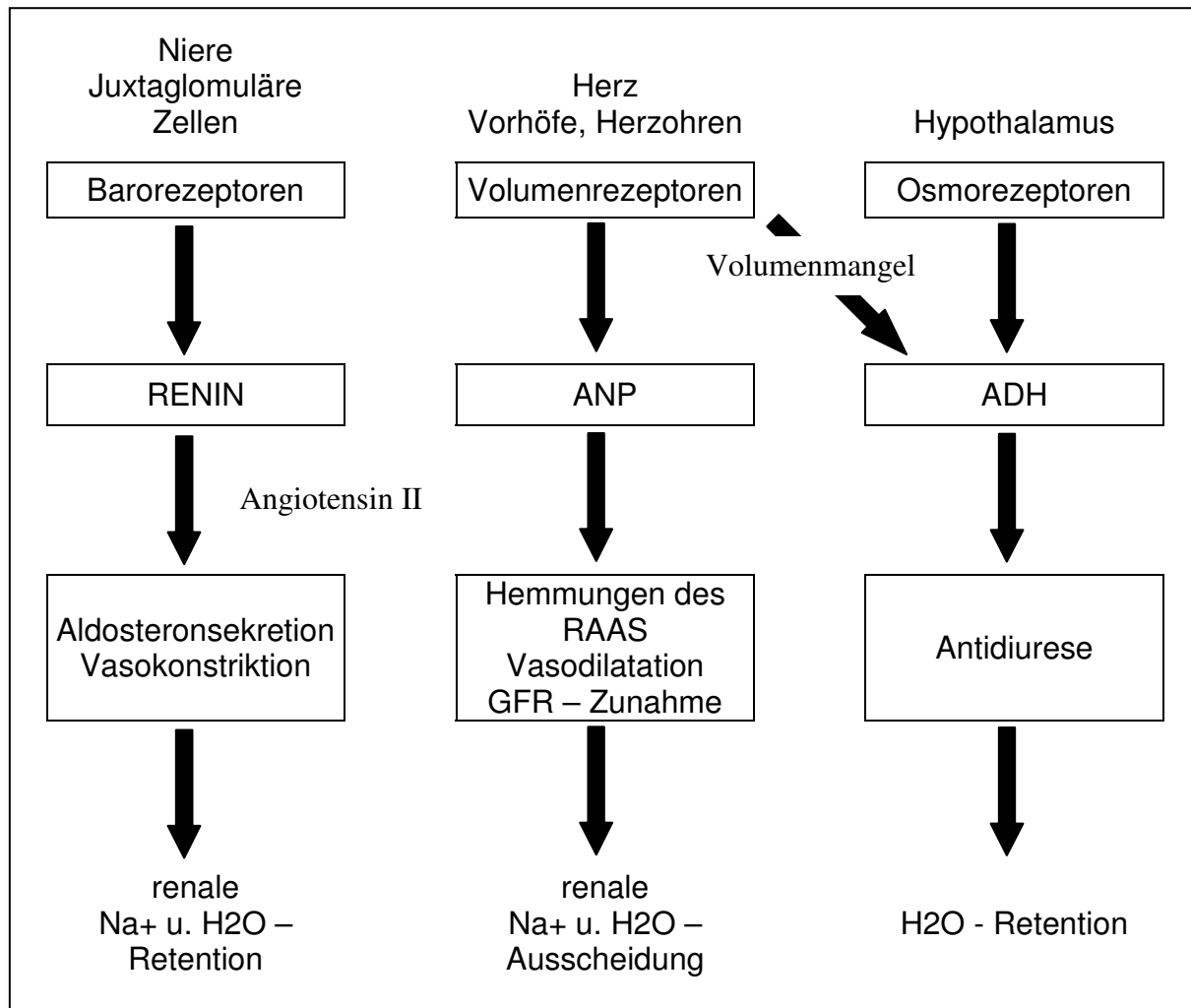


Abbildung 2: Volumen und Osmoregulation (Lohr und Bös 1998)

Da die chronische Niereninsuffizienz mit einer Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion der Nieren einhergeht, verschlechtert sich auch die Regulierungsfähigkeit der Niere in Hinsicht auf eine ausgeglichene Wasser- und Elektrolythomöostase. Aber wie lange schafft es die Niere, das Wasser- und Elektrolytgleichgewicht zu halten? Der Harnkonzentrierungsprozess leidet meist erst ab einem Abfall der GFR unter 20 ml/min. Dann kann nur noch Harn produziert werden, dessen Osmolalität zwischen 200 und 300 mosmol/l beträgt. Das heißt, der Harn kann weder konzentriert noch verdünnt werden (Geiger 2003). Es wird isotoner Urin ausgeschieden (Isosthenurie). Normalerweise hat die Niere die Möglichkeit,

Wasser zu konservieren oder vermehrt auszuscheiden und die Urinosmolalität zwischen 50 und 1200 mosmol/l variieren zu lassen (Silbernagl 2003).

Da die jährliche Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz etwa 6 bis 7 /100000 Einwohner beträgt, ist das Interesse an den pathophysiologischen Abläufen in den Nieren groß (Medizinfo 2007). Ebenso ist es von Interesse, welche Faktoren und Lebensumstände sich auf die Progression positiv oder negativ auswirken und wie die Progression verlangsamt werden kann.

Die chronische Niereninsuffizienz kann Folge verschiedener Nierenerkrankungen sein, wie in Abbildung 3 gezeigt.

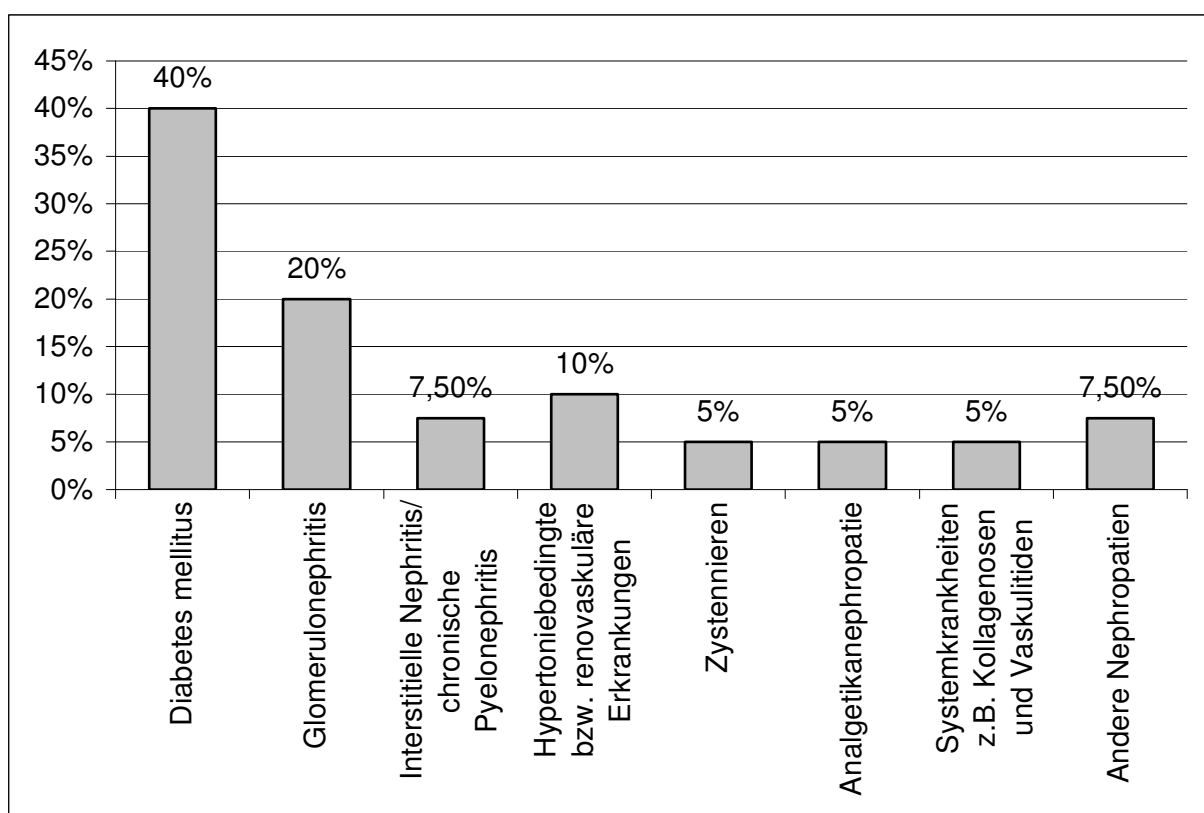


Abbildung 3: Grunderkrankungen, die zur Niereninsuffizienz führen können und deren Anteil an der Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz in Mitteleuropa (Olbricht 1997)

Unabhängig von der Ursache der Niereninsuffizienz zeigen die meisten Patienten mit einer GFR zwischen 20 bis 30 ml/min eine progrediente Abnahme der Nierenrestfunktion, die häufig auch nach Beseitigung der Grundkrankheit zur terminalen Niereninsuffizienz und zur Dialysepflichtigkeit führt:

Die Nierenschädigung führt zu einer Abnahme der Zahl funktionsfähiger Nephrone. In den noch funktionstüchtigen Nephrone und deren Glomeruli setzen hämodynamische Veränderungen ein, die zur Aufrechterhaltung und Kompensation der Nierenfunktion dienen (Renale Adaptation). Im Rahmen dieser Adaptationsvorgänge kommt es zur intraglomerulären Drucksteigerung mit Hyperperfusion und Hyperfiltration in den noch funktionierenden Nephrone. Beide Vorgänge führen im Frühstadium zu einer glomerulären Hypertrophie der noch funktionsfähigen Nephrone mit vorübergehender Normalisierung der Nierenfunktion. Diese hämodynamischen Veränderungen in den Glomeruli verursachen im Laufe von Monaten bis Jahren eine partielle oder globale Glomerulosklerose mit weiterer GFR-Verminderung und Entwicklung von Schrumpfnieren. Darüber hinaus scheint auch ein tubulointerstitieller Begleitschaden, besonders ausgelöst durch Nierenerkrankungen mit Proteinurie, wesentlich zur Progression der Niereninsuffizienz beizutragen. Hierbei kommt es zu einer vermehrten Filtration von Makromolekülen mit nachfolgenden Entzündungsprozessen im tubulointerstitiellen Raum. Die resultierende Vernarbung des Interstitiums trägt zur weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bei (Kuhlmann et al. 2003).

Das gesamte Plasmawasser passiert binnen 20 Minuten die Nierenepithelien und sie werden binnen 3 Stunden von dem gesamten Extrazellulärvolumen durchlaufen. Die Ausscheidungskapazität der Niere wird also bei Weitem nicht ausgeschöpft. Daher kann es zu einer erheblichen Einschränkung der GFR kommen, ohne dass negative Auswirkungen auf den Körper auftreten müssen (Lang 1998). Ab einem gewissen Grad der Nierenschädigung treten entweder direkt oder durch die Aktivierung von Hormonen Folgeschäden, wie Ödeme, Hypertonie, Osteomalazie, Azidose, Pruritus u.a. auf, deren Ursache zumindest teilweise auf den vorhandenen Volumenüberschuss und die veränderten Elektrolytkonzentrationen zurückzuführen ist.

Typische Risikofaktoren, die für die weitere Verschlechterung der Nierenfunktion verantwortlich gemacht werden, sind (Kuhlmann et al. 2003):

- systemische Hypertonie
- intraglomeruläre Hypertonie
- überhöhte Eiweißzufuhr/ Proteinurie
- Hyperlipidämie
- Rauchen.

Als ein weiterer Risikofaktor zeigte sich die endogene Glukokortikoidproduktion, die in einer Studie mit der Progression der chronischen Nierenerkrankung korrelierte (Walser und Ward 1988). Aldosteron steht im Verdacht, an der Verschlechterung der Nierenfunktion beteiligt zu sein, da es durch verschiedene Effekte die Induktion einer Nierenfibrose, besonders im Zusammenhang mit einer erhöhten Salzaufnahme, verstärkt (Isaji et al. 2005, Hetzel 2003). Aldosteron wirkt nicht nur auf die Nephrone der Niere, sondern auch auf das Endothel der Gefäße und stimuliert die Endothelin-1 Produktion in der Niere und im Gefäßsystem (Schiffrin 2004).

Anhand dieser Ergebnisse ist es möglich, dem Patienten therapeutische Maßnahmen zur Abschwächung der Progression der chronischen Niereninsuffizienz zukommen zu lassen (Kuhlmann et al. 2003):

- Behandlung der Grunderkrankung
- Normalisierung des systemischen Blutdrucks
- diätetische Proteinrestriktion
- Korrektur von Fettstoffwechselstörungen
- Nikotinabstinenz.

Hingegen ist die Datenlage zum Einflussfaktor Flüssigkeitsaufnahme/ Urinausscheidung auf die Progression der Niereninsuffizienz spärlich und die Meinungen zu diesem Thema gehen weit auseinander. Es herrscht eine gespaltene Meinung zu der Frage, ob eine hohe oder niedrige Flüssigkeitsaufnahme einen positiven Einfluss auf die Progression der Nierenerkrankungen hat. Einerseits wird beschrieben, dass eine Mindesttrinkmenge von ca. 2 l/24h eingehalten werden sollte, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu minimieren (Mandelbaum 1998, Olbricht 1997), andererseits wird zu einer Flüssigkeitsrestriktion geraten (Hebert et al. 2003, Anastasio et al. 2001). Mit dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, zur Klärung dieses Sachverhaltes beizutragen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

In dieser Studie wurden insgesamt 74 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung mittels einer retrospektiven Erfassung aus Aktenmaterial der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin der Friedrich Schiller Universität Jena ausgewertet. Darunter befanden sich 34 % Frauen und 66 % Männer. Das durchschnittliche Alter der Patienten zu Studienbeginn betrug 51 Jahre. Die Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt in unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz.

Um die Entwicklung über eine möglichst lange Dauer verfolgen zu können und die Progression der chronischen Niereninsuffizienz der einzelnen Patienten deutlicher zu erkennen, teilte sich der Datenerhebungszeitraum in dieser Längsschnittstudie in zwei Abschnitte:

Erster Erhebungszeitraum (basal): 01.1995 bis 12.1997

Zweiter Erhebungszeitraum (follow up): 01.2000 bis 12.2003

In den Jahren 1998 bis 1999 wurden keine Daten erfasst.

Dies entspricht einem Beobachtungszeitraum von insgesamt drei Jahren und sieben Monaten (\pm 32 Monate) und einer Datenerfassungspause von 24 Monaten. In diesen Zeiten wurden die verschiedenen Serum- und Urinparameter der Patientengruppe erfasst und ausgewertet, um die Progression der Nierenerkrankung im Zusammenhang mit dem Urinvolumen/der Flüssigkeitszufuhr zu bringen. Pro Beobachtungszeitraum wurden ca. alle sechs Monate die Laborparameter während der Konsultation in der nephrologischen Ambulanz eruiert.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die wegen einer chronischen Nierenerkrankung in der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin der Friedrich Schiller Universität Jena behandelt wurden.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes eine Dialyse beginnen mussten, denen eine Niere transplantiert wurde oder die eine konsumierende Erkrankung aufwiesen.

Von insgesamt 21 Patienten konnten die Daten nicht bis zum Schluss erhoben werden. Die Gründe sind in Tabelle 1 aufgezeigt:

Tabelle 1: Patienten, die vor Studienende ausgeschieden sind

Grund des Ausscheidens	Patientenanzahl (n)	n weibl. Patienten (% aller weibl. Pat.)	n männl. Patienten (% aller männl. Pat.)
Dialysebeginn während Erhebungszeit	10	5 (20,0)	5 (10,2)
Tod	3	1 (4,0)	2 (4,1)
Nierentransplantation	2	1 (4,0)	1 (2,0)
Patient verzogen oder eigenwilliger Abbruch der Behandlung	6	3 (12,0)	3 (6,1)

3.3. Datenquellen

Als Quellen zur Erhebung der Daten wurden die Patientenakten aus der nephrologischen Ambulanz und aus dem Archiv der Klinik für Innere Medizin der Friedrich Schiller Universität Jena verwendet. Von besonderem Interesse waren das Verlaufsblatt der einzelnen Konsultationen, Arztbriefe, Laborausdrucke und Aufnahmebögen.

3.4. Variablen

1. Klinische Parameter

Die Patienteneigenschaften und deren Verteilung unter den Studienteilnehmern sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Patienteneigenschaften und deren Verteilung unter den Studienteilnehmern

		basal (1.Erhebungszeitraum)	follow up (2.Erhebungszeitraum)
		Prozentsatz in Klammern	
n		74	53
Alter (Jahre)			
	Mittelwert \pm SD	51 \pm 13	56 \pm 10
	Median	54,5	58,5
Geschlecht			
	männlich	49 (66)	36 (68)
	weiblich	25 (34)	17 (32)
BMI (kg/m ²)		28,6 \pm 4,0	29,4 \pm 3,8
Diagnosen renal			
	chron.GN	32 (43,2)	29 (54,7)
	interstit. Nephropathie/PN	18 (24,3)	15 (28,3)
	diab.Nephropathie	9 (12,2)	6 (11,3)
	polyzyst.Nierendegeneration	3 (4,1)	3 (5,7)
	benigne Nephrosklerose/NAST	11 (14,9)	8 (15,1)
	sonstige Nierenerkrankungen	10 (13,5)	14 (26,4)
Diagnosen allgemein			
	Diabetes mellitus	9 (12,2)	11 (20,8)
Medikation Antihypertensiva			
	ACE-Hemmer	44 (59,5)	46 (86,8)
	Ca-Antagonist	35 (47,3)	29 (54,7)
	β -Blocker	37 (50,0)	29 (54,7)
	α -Blocker	17 (23,0)	10 (18,9)
	andere	13 (17,6)	15 (28,3)
Diuretika			
	Thiazide	4 (5,4)	20 (37,7)
	Schleifendiuretika	14 (18,9)	8 (15,1)
	andere Diuretika	9 (12,2)	5 (9,4)
Andere			
	ASS	2 (2,7)	10 (18,9)

Der im Rahmen der Sprechstunde ermittelte Blutdruck und die ambulant gemessenen Langzeitblutdruckwerte wurden, ebenso wie die medikamentöse Therapie der Grunderkrankung, erfasst.

2. Laborparameter

Es erfolgte die Bestimmung folgender Parameter:

- Aus dem Sammelurin wurden das Gesamturinvolumen, die Natriumausscheidung sowie die Ausscheidung von Kreatinin, Harnstoff, Gesamtprotein, Albumin und Alpha-1-Mikroglobulin eruiert und die Kreatininclearance gemessen.

Diese Daten basieren auf dem in 24 Stunden gesammelten Urin der Patienten, von dem zum Sprechstundentermin eine Probe in die nephrologische Ambulanz mitgebracht wurde. Die Werte wurden in eine Tabelle übernommen, fehlende Werte wurden nicht durch abgeleitete Werte ergänzt. Nicht bei jeder Konsultation des Patienten in der Ambulanz wurde das gesamte Spektrum der Labordaten gemessen.

- Aus dem Serum wurden Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Gesamtprotein, Phosphat und HbA1c bestimmt.

Die Bestimmung dieser Parameter erfolgte durch das Institut für Klinische Chemie und Labordiagnostik der FSU Jena nach Standardmethoden. Die Kreatininclearance wurde neben dem im Labor bestimmten Wert auch mittels der Formel nach Cockcroft und Gault errechnet.

3.5. Statistik

Die Auswertung der Parameter erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 12.0 und mit Hilfe von Microsoft Excel. Es wurden Prozentangaben, Mittelwerte mit Standardabweichung und Mediane berechnet. Weiterhin wurden die Daten anhand des Shapiro-Wilk Tests auf Normalverteilung geprüft und im Falle normal verteilter Variablen dem T-Test für gepaarte bzw. unabhängige Stichproben unterzogen, um die Signifikanzen der Mittelwertunterschiede zu ermitteln. Zur Beurteilung von

Zusammenhängen zwischen verschiedenen Variablen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Pearson berechnet und mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse konnten Einflüsse von Parametern auf die Progression der Niereninsuffizienz dargestellt werden.

Ebenso wurden multivariate Regressionsanalysen mit mehreren Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt, um den Umfang eventueller Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern zu ermitteln.

3.6. Definitionen

3.6.1. Niereninsuffizienz

Als Niereninsuffizienz wird eine irreversible progrediente Funktionseinschränkung der Niere beschrieben (National Kidney Foundation 2002; Olbricht 1997). Ursache hierfür können unterschiedliche Erkrankungen sein. Die häufigsten Erkrankungen sind (Olbricht 1997):

- Diabetes mellitus
- Glomerulonephritis
- Interstitielle Nephritis/ chronische Pyelonephritis
- Hypertoniebedingte bzw. renovaskuläre Erkrankungen
- Zystennieren
- Analgetikanephropathie
- Systemkrankheiten z.B. Kollagenosen und Vaskulitiden
- Andere Nephropathien

3.6.2. Flüssigkeitsaufnahme/ Urinvolumen

Die Flüssigkeitsaufnahme erfolgt mit der Aufnahme fester Nahrung und durch das Trinken. Da die vorliegende Studie retrospektiv ist und die Aufnahmemenge von Flüssigkeit nicht erfasst werden konnte, wurde die Menge des Urinvolumens in 24h als Indikator für die Menge der aufgenommenen Flüssigkeit benutzt. Die Messung erfolgte meist durch die Patienten selbst. Hierbei wurde der gesamte Urin, welcher innerhalb von 24h ausgeschieden wurde, gesammelt und zur Sprechstunde für die labortechnischen Untersuchungen eine Probe abgegeben.

3.6.3. Kreatininclearance nach Cockroft und Gault

Die Kreatininclearance wurde in dieser Studie mittels der Formel nach Cockroft und Gault berechnet:

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{Patientenalter[Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Faktor k} \times \text{Kreatinin im Serum } [\mu\text{mol/l}] \times 0,01131} \text{ ml/min/1,73m}^2$$

Mit Faktor k: Frauen: 85

Männer: 72

Eine modifizierte Form dieser Formel lautet (Wallner 2006):

$$\text{Geschätzte GFR (ml/ min/ 1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serum- Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times$$

(0,742 wenn weiblich) x (1,210 wenn african american)

Da die erhobenen Werte aus den Krankenblättern der Patienten jedoch mit der ursprünglichen Formel berechnet wurden, fand die modifizierte Form in dieser Studie keine Anwendung.

3.6.4. Mittlerer Arterieller Druck (MAD)

Der MAD berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{MAD} = \text{diastolischer Druck} + \frac{(\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})}{3}$$

3.7. Einteilung der Patienten

Zur Auswertung der Daten wurden die Patienten nach unterschiedlichen Kriterien in Gruppen unterteilt. Im Folgenden werden diese Einteilungen erläutert.

3.7.1. Stadium der Niereninsuffizienz

Mit Hilfe der Serumkreatininkonzentration kann die glomeruläre Filtrationsleistung abgeschätzt werden. Als zuverlässiger Indikator für die GFR ist sie jedoch erst ab einem Absinken der GFR unter 50% geeignet, da sie erst dann ansteigt (Keller 2002).

Die Patienten dieser Studie wiesen eine chronische Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien auf. Um Veränderungen der Nierenfunktion feststellen zu können, wurden die Patienten nach dem Stadium der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI (Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative) Guidelines aus dem Jahre 2002 eingeteilt, welche sich nach der errechneten Kreatininclearance richtet (Tabelle 3). Diese wird in der Praxis der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gleichgesetzt. Die Berechnung der Kreatininclearance ist eine einfache Methode zur Einschätzung der Nierenfunktion und reflektiert die Nierenfunktion besser als die Angabe des Kreatininwertes im Serum (Vergleiche: National Kidney Foundation 2002).

Tabelle 3: Stadien der Niereninsuffizienz nach K/DOQI Guidelines 2002 der National Kidney Foundation

Stadium	Definition	GFR in ml/min/1,73m ²
0	erhöhtes Risiko	≥ 90 mit Risikofaktoren
1	Nierenschädigung mit normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Nierenschädigung mit geringgradig verminderter GFR	60 – 89
3	moderat verminderte GFR	30 – 59
4	schwer eingeschränkte GFR	15 – 29
5	terminales Nierenversagen	< 15

3.7.2. Alter

Um die Auswertung bezüglich des Alters zu vereinfachen, wurden die Patienten in drei Altersgruppen eingeteilt.

1. Die Gruppe der bis 45-jährigen
2. Die Gruppe der 46 bis 59-jährigen und
3. Die Gruppe der ab 60-jährigen Patienten

3.7.3. Sammelurin

Eine weitere Gruppierung erfolgte nach der Menge des ausgeschiedenen Sammelurins in 24h:

1. Sammelurin ≤ 1000 ml/24h
2. Sammelurin 1001 ml/24h bis 2000 ml/24h
3. Sammelurin 2001 ml/24h bis 3000ml/24h
4. Sammelurin > 3000 ml/24h

4. Ergebnisse

4.1. Ausgangssituation

Zu Beginn der Studie zeigten die Studienteilnehmer eine durchschnittliche Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault von 72 ± 41 ml/min/1,73m², die sich bis zum Ende der Beobachtung auf 79 ± 52 ml/min/1,73m² erhöhte. Diese Erhöhung des Mittelwertes ist jedoch nach dem T-Test für gepaarte Stichproben nicht signifikant und mit einer Wahrscheinlichkeit von 49% auf zufällige Fehler zurückzuführen, welche nicht näher definierbar sind ($p = 0,49$). Im basalen Erfassungszeitraum konnten die insgesamt 74 Patienten nach K/DOQI folgendermaßen eingeteilt werden: 27 Patienten befanden sich im Stadium 1, 16 im Stadium 2, 17 Patienten im Stadium 3, neun im Stadium 4 und fünf Patienten befanden sich im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz.

Die Laborparameter sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Laborparameter der Patienten zu Beginn und am Ende der Untersuchung

Variablen	n	MW \pm SD
Sammelurin		
Urinvolumen/24h (ml/24h)		
basal	64	2052 \pm 741
follow up	46	2305 \pm 810
Natriumausscheidung/24h (mmol/d)		
basal	57	214 \pm 86
follow up	41	225 \pm 72
Kreatininausscheidung/24h (mmol/d)		
basal	59	16 \pm 6
follow up	35	16 \pm 7
Harnstoffausscheidung/24h (mmol/d)		
basal	59	460 \pm 184
follow up	41	422 \pm 153
Proteinausscheidung/24h (mg/d)		
basal	63	1631 \pm 2915
follow up	41	668 \pm 1087
Albuminausscheidung/24h (mg/d)		
basal	0	
follow up	23	285 \pm 435
Alpha 1 Mikroglobulin (Ausscheidung/24h) (mg/d)		
basal	26	87 \pm 165
follow up	12	39 \pm 53
Kreatininclearance gemessen (ml/min)		
basal	32	84,9 \pm 51,6
follow up	44	82,9 \pm 48,6
Kreatininclearance Cockcroft und Gault (ml/min/1,73m²)		
basal	64	72 \pm 41
follow up	50	79 \pm 52
Serum		
Kreatinin im Serum (μmol/l)		
basal	64	201 \pm 211
follow up	51	199 \pm 197
Harnstoff im Serum (mmol/l)		
basal	65	11 \pm 8
follow up	51	12 \pm 10
Protein im Serum (g/l)		
basal	64	70 \pm 11
follow up	48	69 \pm 4
Natrium im Serum (mmol/l)		
basal	65	144 \pm 37
follow up	50	139 \pm 2
Phosphat im Serum (mmol/l)		
basal	54	1,2 \pm 0,6
follow up	50	1,1 \pm 0,3
HbA1c im Serum (%)		
basal	28	6,5 \pm 0,9
follow up	28	6,1 \pm 1,5

4.2. Einfluss der Grunderkrankung auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Im Verlauf der Beobachtungszeiträume änderte sich die Verteilung der Grunderkrankungen kaum. Der prozentuale Anteil der verschiedenen Nierenerkrankungen zeigte keine signifikanten Schwankungen zwischen basal und follow up. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der nephrologischen Grunderkrankungen in den beiden Erfassungszeiträumen. Den basalen Prozentsätzen liegt eine Patientenpopulation von 74 Patienten und den follow up-Werten von 53 Patienten zu Grunde, außerdem gab es Patienten mit mehreren Diagnosen.

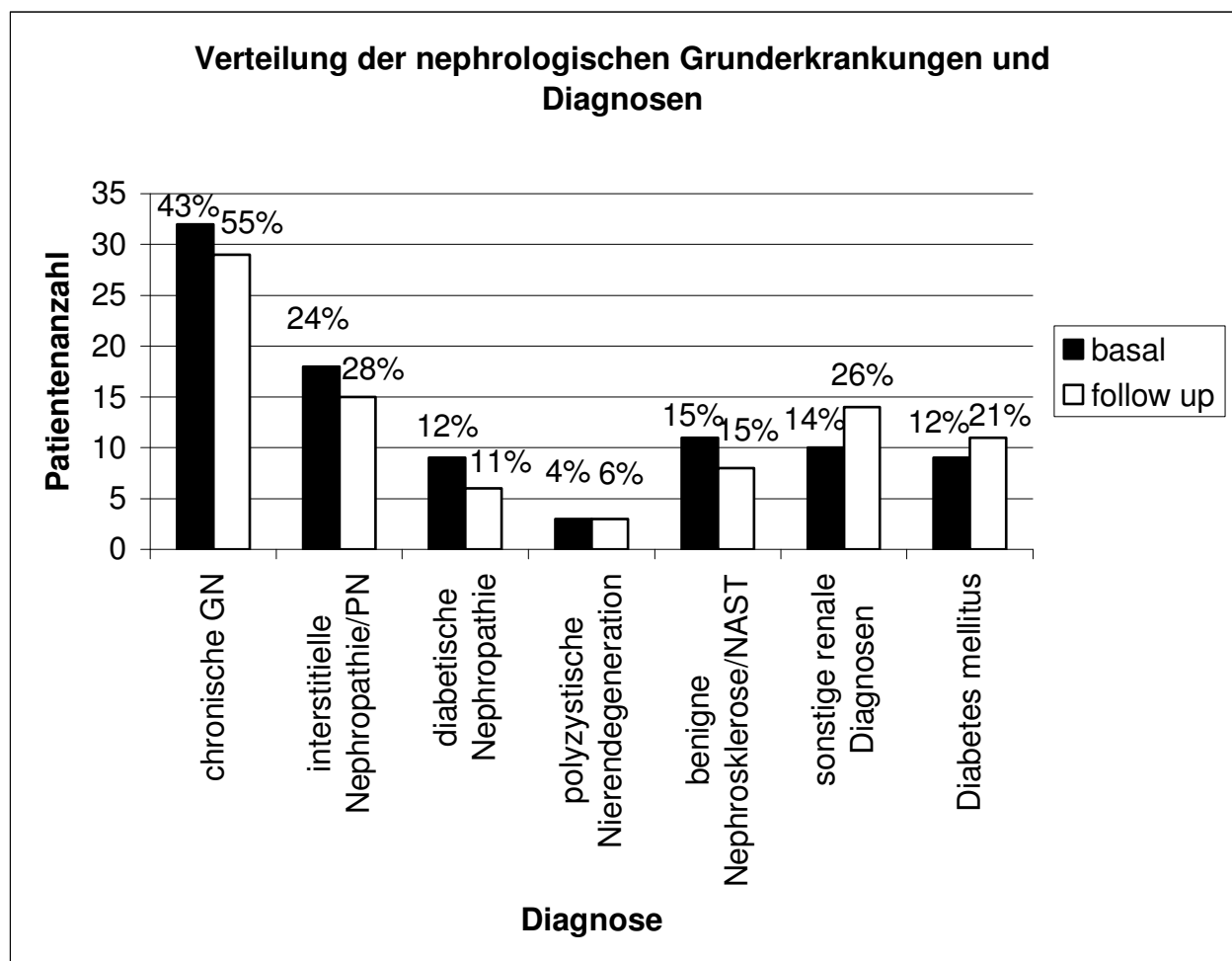


Abbildung 4: Verteilung der nephrologischen Grunderkrankungen

Es zeigten sich Unterschiede zwischen den nephrologischen Grunderkrankungen bezogen auf das Stadium der Niereninsuffizienz. (Tabelle 5 und 6)

Tabelle 5: Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression in Abhängigkeit von der nephrologischen Grunderkrankung (basal)

	Mittelwerte \pm SD basal			
	Stadium Niereninsuff. nach K/DOQI	Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault (ml/min)	Urinvolumen/24h (ml/24h)	Na im Sammelurin (mmol/d)
chron. GN	2	78,6 \pm 34,4	2071,2 \pm 803,4	209,0 \pm 73,2
interst.Nephropathie/PN	2	72,3 \pm 47,2	2128,0 \pm 766,1	248,7 \pm 70,0
diab.Nephropathie	3	35,3 \pm 25,1	2361,1 \pm 779,6	211,2 \pm 89,7
polyzyst.Nierendegeneration	2	77,2 \pm 41,4	1900,0 \pm 1131,4	342,0 \pm 38,2
benigne Nephrosklerose/NAST	3	45,6 \pm 51,8	1806,7 \pm 508,5	177,8 \pm 51,7
sonstige nephrolog. Erkr.	1	93,0 \pm 51,9	2032,0 \pm 653,9	243,5 \pm 122,9
Diabetes mellitus	3	35,3 \pm 25,1	2361,1 \pm 779,6	211,2 \pm 89,7

Tabelle 6: Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression in Abhängigkeit von der nephrologischen Grunderkrankung (follow up)

	Mittelwerte \pm SD follow up			
	Stadium Niereninsuff. nach K/DOQI	Kreatininclearance Cockcroft und Gault (ml/min)	Urinvolumen/24h (ml/24h)	Na im Sammelurin (mmol/d)
chron. GN	2	80,1 \pm 50,1	2367,6 \pm 904,4	218,4 \pm 76,9
interst.Nephropathie/PN	2	78,0 \pm 53,1	2147,0 \pm 773,1	226,7 \pm 79,4
diab.Nephropathie	3	52,5 \pm 53,0	3202,1 \pm 852,3	257,6 \pm 119,6
polyzyst.Nierendegeneration	2	71,3 \pm 58,1	2166,7 \pm 472,6	235,5 \pm 0,7
benigne Nephrosklerose/NAST	3	48,1 \pm 57,0	2116,7 \pm 492,0	210,0 \pm 60,0
sonstige nephrolog. Erkr.	2	79,2 \pm 40,3	2312,0 \pm 911,1	236,4 \pm 78,6
Diabetes mellitus	3	51,6 \pm 51,3	2834,7 \pm 873,9	250,4 \pm 85,5

Die Patienten mit einer diabetischen Nephropathie wiesen basal mit durchschnittlich 35,3 \pm 25,1 ml/min/1,73m² die niedrigsten Kreatininclearance-Werte auf, die sich zum follow up im Mittel auf 52,5 \pm 53,0 ml/min/1,73m² (p= 0,002) verbesserten. Wie bei den weiteren Diagnosen chronische GN, interstitielle Nephropathie, polyzystische Nierendegeneration und benigne Nephrosklerose/ NAST, führten die Änderungen der Kreatininclearance jedoch nicht zu Veränderungen der Klassifikation nach K/DOQI.

Die größte Abnahme der Kreatininclearance zwischen den beiden Erhebungszeiträumen fand sich bei den sonstigen nephrologischen Erkrankungen. Sie verringerte sich von $93,0 \pm 51,9$ auf $79,2 \pm 40,3$ ml/min/1,73 m² (p= 0,882).

4.3. Einfluss des Urinvolumens/24h auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Die Gruppierung der Patienten nach ihrem durchschnittlichen Urinvolumen/24h zeigte, dass sich die Ausscheidungsmenge von basal zu follow up nur leicht änderte. Die Patientengruppe mit einer täglichen Urinausscheidung < 1000 ml verringerte sich von 3 auf 0 Patienten. Die Gruppe der Patienten mit einer Urinmenge von 1000 bis 2000 ml/24h verkleinerte sich von 32 (50%) auf 20 (44%) Patienten. Die Anzahl der Patienten mit einem Gesamturinvolumen von 2001 bis 3000 ml/24h blieb prozentual nahezu konstant. Wie Abbildung 5 zeigt, vergrößerte sich die Anzahl der Patienten mit einer täglichen Urinausscheidung >3000 ml um 50% von 6 auf 9 Patienten.

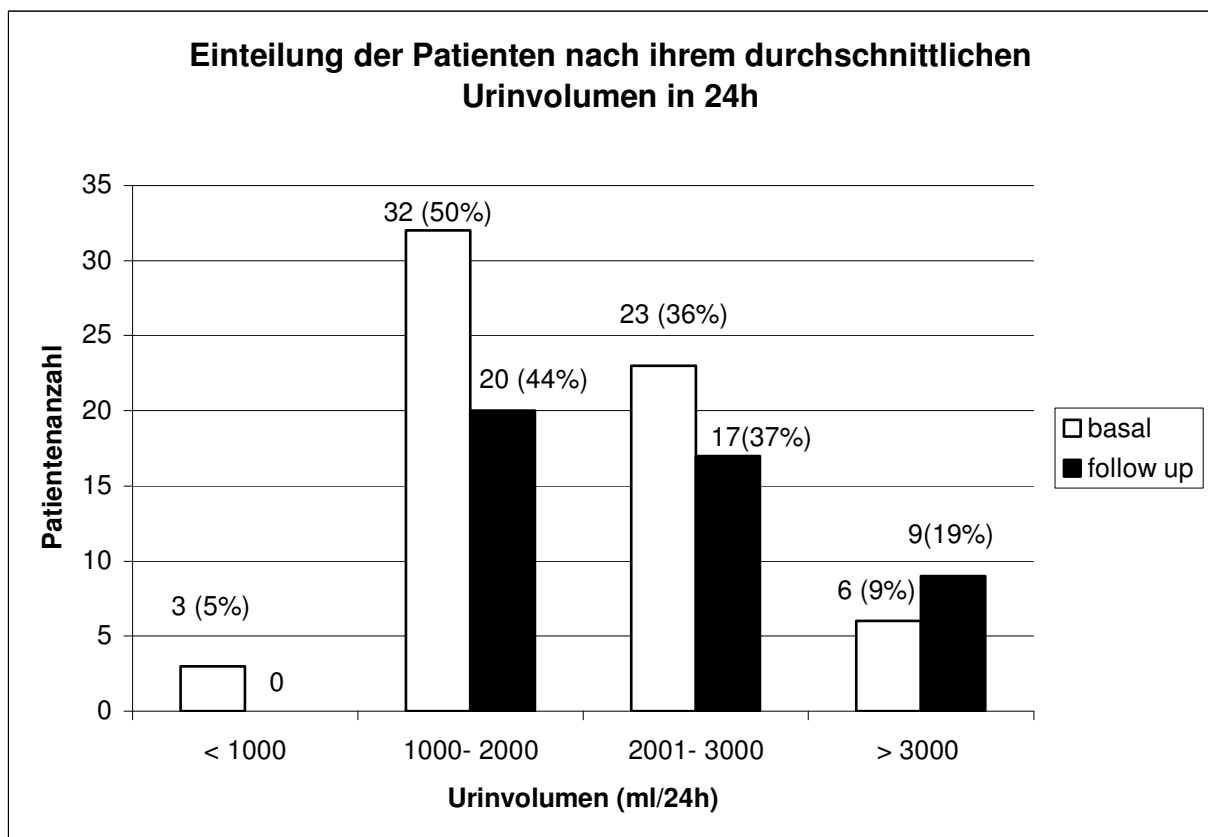


Abbildung 5: Einteilung der Patienten nach dem Urinvolumen/24h

Die Patienten mit dem niedrigsten Urinvolumen im basalen Erhebungszeitraum wiesen das Stadium 1 der Niereninsuffizienz nach K/DOQI auf. Die Patienten mit einer Urinausscheidung > 3000 ml/24h wiesen eine Kreatininclearance entsprechend

Stadium 3 der Niereninsuffizienz auf. Im Verlauf war eine Verbesserung der Kreatininclearance bei Patienten mit einer Urinausscheidung von 1000 bis 2000 ml/24h und > 3000 ml/24h nachweisbar.

Von den drei Patienten mit einem Urinvolumen < 1000 ml/24h konnten zwei im follow up in die Gruppe mit einer Urinmenge von durchschnittlich 1000 bis 2000 ml/24h eingeteilt werden. Nominal veränderte sich deren durchschnittliche Kreatininausscheidung sehr wenig, sodass diese Patienten sowohl basal, als auch im follow up in das Stadium 1 bzw. 2 der Niereninsuffizienz nach K/DOQI eingeteilt werden konnten. Von dem dritten Patienten lagen nach der Erhebungspause die Werte zur Beurteilung nicht vor.

Aus der Gruppe der Patienten mit einem basalen, durchschnittlichen Urinvolumen von 1000 bis 2000 ml/24h, hatten sechs (18,8%) im follow up eine Urinausscheidung von durchschnittlich 2001 bis 3000 ml/24h. Auch hier konnten nur geringe Änderungen der Kreatininclearance festgestellt werden, welche zu keiner Änderung des Stadiums der Niereninsuffizienz nach K/DOQI führten.

Ein Teil der Patienten, welche im Basiszeitraum ein Urinvolumen > 3000 ml/24h ausschieden, wechselte im Folgezeitraum in die Gruppe mit einer Urinausscheidung von 2001 bis 3000 ml/24h. Die Kreatininclearance änderte sich auch bei diesen Patienten nur unwesentlich. Damit blieben sie im Stadium 3 der Niereninsuffizienz nach K/DOQI. Im Gegensatz dazu wurde eine Verringerung der Kreatininclearance bei 4 der 6 Patienten beobachtet, welche basal 2001 bis 3000 ml/24h und im follow up mehr als 3000 ml Urin pro 24h ausschieden.

Die nephrologischen Parameter der Patienten, eingeteilt nach dem Urinvolumen/24h, geben Tabelle 7 und 8 wieder.

Tabelle 7: Einfluss der Menge des Urinvolumens auf das Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression (basal)

	Mittelwerte \pm SD basal			
Urinvolumen	Stadium Niereninsuff. nach K/DOQI	Kreatininclearance Cockcroft und Gault (ml/min)	Urinvolumen/24h (ml/24h)	Na im Sammelurin (mmol/d)
≤ 1000 ml/d	1	90,4 \pm 28,0	829,2 \pm 163,1	121,8 \pm 29,5
1001-2000ml/d	2	88,5 \pm 39,8	1594,5 \pm 297,2	198,7 \pm 75,0
2001-3000ml/d	2	71,3 \pm 40,0	2441,1 \pm 286,9	240,4 \pm 100,0
>3000 ml/d	3	56,0 \pm 28,2	3618,1 \pm 354,4	244,6 \pm 27,8

Tabelle 8: Einfluss der Menge des Urinvolumens auf das Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression (follow up)

	Mittelwerte \pm SD follow up			
Urinvolumen	Stadium Niereninsuff. nach K/DOQI	Kreatininclearance Cockcroft und Gault (ml/min)	Urinvolumen/24h (ml/24h)	Na im Sammelurin (mmol/d)
≤ 1000 ml/d	-	-	-	-
1001-2000ml/d	1	106,0 \pm 39,2	1645,6 \pm 286,1	200,4 \pm 57,6
2001-3000ml/d	2	67,3 \pm 62,4	2357,5 \pm 238,9	222,4 \pm 57,8
>3000 ml/d	2	66,7 \pm 36,2	3673,1 \pm 428,5	290,4 \pm 88,5

Es wurde eine Analyse nach Kaplan-Meier durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Urinvolumen/24h und dem Verlauf des Serumkreatinin zu untersuchen. Es wurde geprüft, ob und nach welchem Zeitraum es zu einem 30 bzw 50%-igen Anstieg gegenüber dem ersten Messwert kam. Anschließend wurden die Patienten mit Hilfe des Median bzw. mit Hilfe der $\alpha = 0,33$ und $\alpha = 0,67$ Quantile ihres Urinvolumenmittelwertes in zwei bzw. drei gleich große Gruppen unterteilt, um einen Zusammenhang zwischen dem Urinvolumen/24h und der Progression der Nierenerkrankung darzustellen.

Die Abbildungen 6 bis 9 erklären sich folgendermaßen:

Die y-Achse stellt die Wahrscheinlichkeit dar, mit welcher ein Patient nach Ablauf der auf der x-Achse dargestellten Zeit eine Steigerung des Kreatininwertes im Serum um den geforderten Prozentsatz noch nicht erfahren hat.

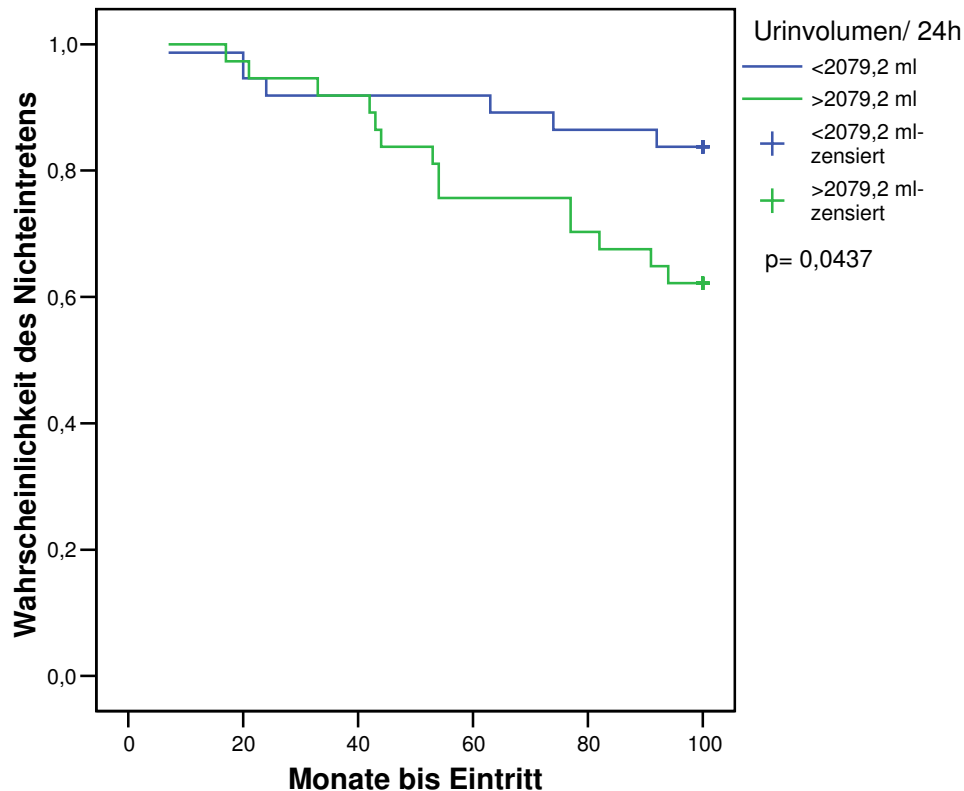


Abbildung 6: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.

Abbildung 6 verdeutlicht, dass die Wahrscheinlichkeit einer Erhöhung der Serumkreatininkonzentration $\geq 30\%$ gegenüber der ersten Messung in der Gruppe mit einem Urinvolumen $< 2079,2\text{ml}/24\text{h}$ geringer war, als innerhalb der Patientengruppe mit einem durchschnittlichen Urinvolumen $> 2079,2\text{ml}/24\text{h}$. Die errechnete Signifikanz des Unterschiedes der Wahrscheinlichkeiten betrug 0,0437. Das Ergebnis der Berechnung der Wahrscheinlichkeiten nach Unterteilung der Patienten in drei Gruppen ist in Abbildung 7 dargestellt. Auch hier ist der Trend zu

erkennen, dass Patienten mit einem höheren Urinvolumen/24h einen schnelleren Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum verzeichneten.

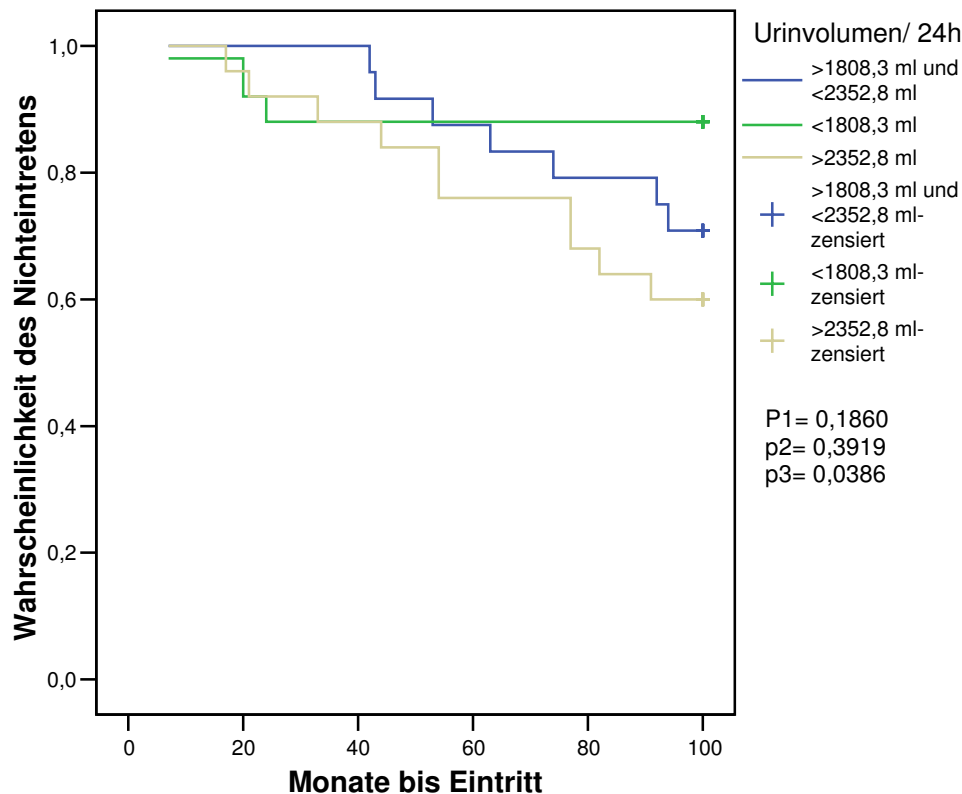


Abbildung 7: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenzahl eingeteilt

Die Signifikanz für den Unterschied zwischen den Wahrscheinlichkeiten aus Patientengruppe 1 (< 1808,3 ml Sammelurin in 24h) und 2 (> 1808,3 ml, < 2352,8 ml Sammelurin in 24h) betrug $p_1 = 0,1860$. Die Unterschiede im Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum waren somit nicht signifikant.

Der Unterschied zwischen Gruppe 2 (> 1808,3 ml, < 2352,8 ml Sammelurin in 24h) und 3 (> 2352,8 ml Sammelurin in 24h) war mit einer errechneten Signifikanz von $p_2 = 0,3919$ nicht signifikant.

Der Vergleich der Gruppen 1 (< 1808,3 ml Sammelurin in 24h) und 3 (> 2352,8 ml Sammelurin in 24h) ergab eine Signifikanz von $p_3 = 0,0386$, womit dieser

Unterschied als signifikant galt. Ein niedriges Urinvolumen/24h führte also signifikant seltener zu einer Erhöhung der Kreatininkonzentration $\geq 30\%$ im Serum als ein höheres Urinvolumen/24h (Abb 7).

Die Untersuchungen unter der Prämisse eines 50%-igen Anstiegs des Kreatinin im Serum gegenüber dem ersten Messwert zeigten ein ähnliches Bild: Bei Patienten, welche mehr Flüssigkeit in 24h ausschieden, war die Wahrscheinlichkeit eines Anstiegs des Kreatinin im Serum um $\geq 50\%$ zu einem früheren Zeitpunkt größer, als bei Patienten mit einer geringeren Sammelurinmenge in 24h.

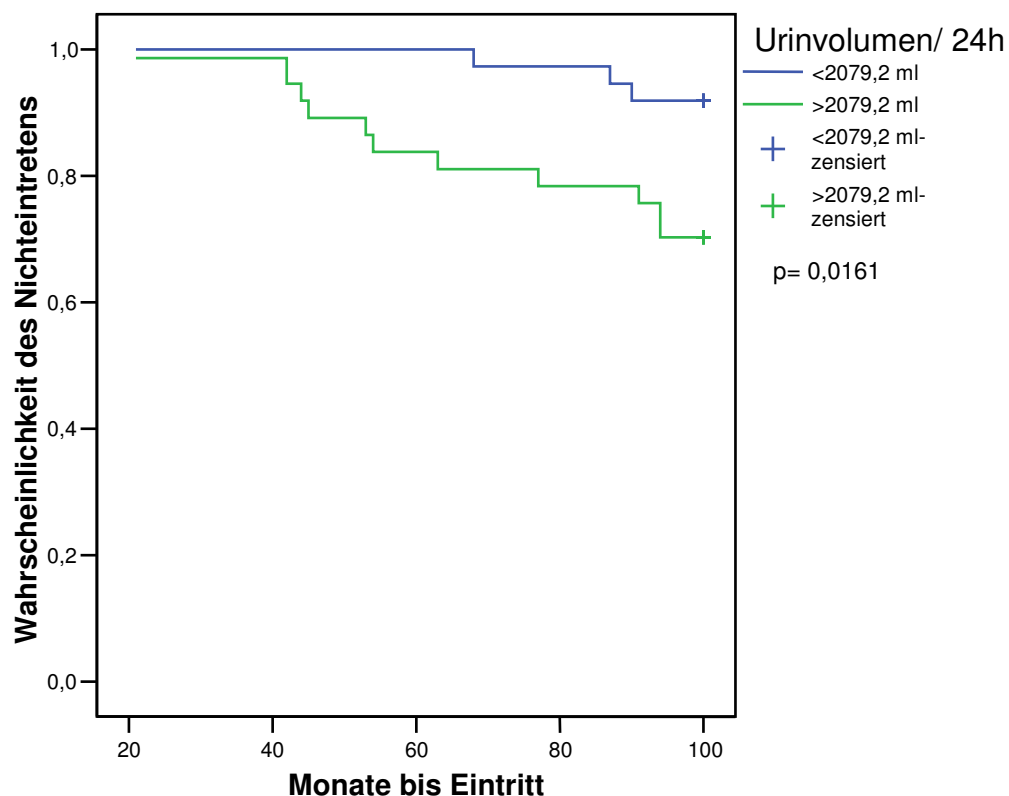


Abbildung 8: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit einem Urinvolumen unter dem Median ($< 2079,2$ ml/24h) einen Anstieg der Kreatininkonzentration $\geq 50\%$ erfuhren, war mit

$p = 0,0161$ signifikant niedriger, als die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Ereignis bei Patienten mit einem Urinvolumen $> 2079,2$ ml/24h eintrat (Abb 8).

Das Ergebnis aus der Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen wurde bestärkt durch die errechneten Signifikanzen der Unterschiede der Patientengruppen nach der Unterteilung der Patienten in drei gleich große Gruppen.

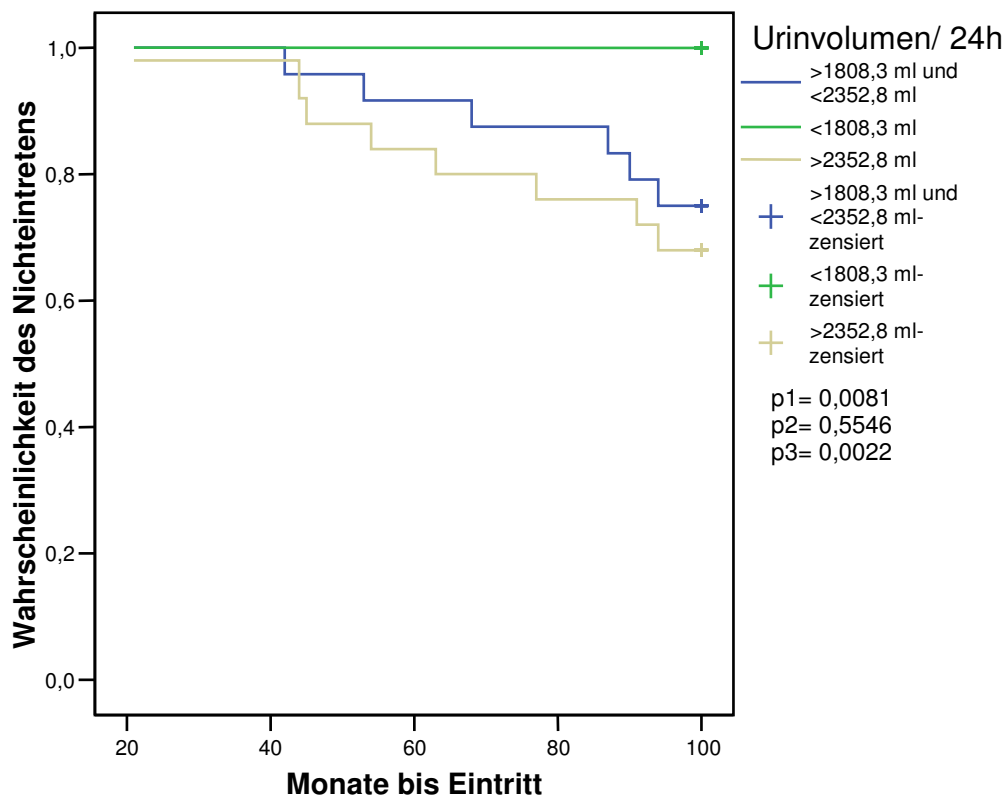


Abbildung 9: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert, Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenzahl eingeteilt.

Die Signifikanz beim Vergleich der Patientengruppen 1 ($< 1808,3$ ml Sammelurin in 24h) und 2 ($> 1808,3$ ml, $< 2352,8$ ml Sammelurin in 24h) betrug $p_1 = 0,0081$. Ein niedrigeres Urinvolumen/24h sprach für eine geringere Wahrscheinlichkeit eines Anstieges der Kreatininkonzentration im Serum $\geq 50\%$ (Abb 9).

Der Vergleich der Gruppen 1 ($< 1808,3$ ml Sammelurin in 24h) und 3 ($> 2352,8$ ml Sammelurin in 24h) ergab eine Signifikanz von $p_3 = 0,0022$. Lediglich der Unterschied zwischen Gruppe 2 ($> 1808,3$ ml, $< 2352,8$ ml Sammelurin in 24h) und 3 ($> 2352,8$ ml Sammelurin in 24h) war mit einer errechneten Signifikanz von $p_2 = 0,5546$ nicht signifikant.

Diese Untersuchung ließ sich ebenfalls mit einem Absinken der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault $\geq 25\%$ durchführen, was zu den gleichen Ergebnissen führte, wie die Untersuchung mit einem Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$. Ein Absinken der Kreatininclearance um einen höheren Prozentsatz konnte nur bei sehr wenigen Patienten beobachtet werden, was einer statistischen Auswertung entgegenstand.

Als Ergebnis konnte festgehalten werden, dass die Menge der ausgeschiedenen Flüssigkeit, sowohl nach der Überprüfung mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meyer, als auch nach der Betrachtung der Werte einzelner Patienten und unterschiedlicher Patientengruppen, einen Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz hat. Die Patienten aus dieser Studie mit einem niedrigen Urinvolumen/24h verzeichneten einen langsameren Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum als die Patienten mit einem höheren Urinvolumen/24h. Ebenso zeigten die Patienten mit einem niedrigeren Urinvolumen zwischen dem basalen Erhebungszeitraum und dem follow up keine oder eine nur geringe Verschlechterungen der Kreatininclearance.

Ein hohes Urinvolumen bedeutete einen deutlichen und schnelleren Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum und eine Verringerung der Kreatininclearance im Studienverlauf.

4.4. Einfluss des Blutdrucks auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Der Blutdruck wurde im Rahmen der nephrologischen Sprechstunde regelmäßig gemessen und dokumentiert und eine ambulante Langzeitblutdruckmessung etwa einmal pro Patient und dreijährlichem Erhebungszeitraum dokumentiert. Der durchschnittliche Sprechstundenblutdruck und die Mittelwerte über alle Messungen eines Erhebungszeitraumes der ambulanten Langzeitblutdruckwerte sind in Tabelle 9 ersichtlich.

Tabelle 9: Blutdruckwerte der Patientenpopulation

Blutdruck	n	Mittelwert \pm SD
Sprechstundenblutdruck		
systolisch (mmHg)		
basal	74	141 \pm 12
follow up	51	134 \pm 12
diastolisch (mmHg)		
basal	74	89 \pm 10
follow up	51	81 \pm 8
Ambulante Langzeitblutdruckmessung über 24h		
Mittelwert Tag sys (mmHg)		
basal	74	139 \pm 13
follow up	24	135 \pm 12
Mittelwert Tag dia (mmHg)		
basal	74	88 \pm 10
follow up	24	85 \pm 9
Mittelwert Nacht sys (mmHg)		
basal	74	133 \pm 18
follow up	24	122 \pm 11
Mittelwert Nacht dia (mmHg)		
basal	74	80 \pm 12
follow up	24	73 \pm 9
MAD 24h (mmHg)		
basal	74	102 \pm 12
follow up	23	103 \pm 12
MAD Tag (mmHg)		
basal	74	106 \pm 10
follow up	23	96 \pm 9
MAD Nacht (mmHg)		
basal	74	98 \pm 13
follow up	23	89 \pm 9
Pulse Pressure (mmHg)		
basal	74	52 \pm 10
follow up	51	53 \pm 9

Aus dem Vergleich der Mittelwerte wurde ersichtlich, dass der Sprechstundenblutdruck, der bei jeder Konsultation des Patienten in der Ambulanz eruiert wurde, sich von den basalen Messungen zum follow up verringert hat.

Der T-Test für gepaarte Stichproben ergab beim Vergleich zwischen dem MAD basal und follow up einen nicht signifikanten Unterschied ($p=0,124$).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und der Progression der Niereninsuffizienz zu überprüfen, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den basalen und follow up Werten des MAD und der Kreatininclearance berechnet. Hierbei konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

Zur Beurteilung des Verlaufes wurde die Differenz zwischen den basalen Werten und den Werten aus dem follow up der Kreatininclearance, des MAD sowie der systolischen und diastolischen Messergebnisse der 24h-Blutdruckmessung berechnet. Aus den so errechneten Mittelwertunterschieden wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson errechnet. Diese und weitere Korrelationskoeffizienten (r) mit der zugehörigen Signifikanz (p) und der Anzahl der Wertepaare (n) sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzen (p) zwischen Blutdruckwerten und der Kreatininclearance

		Kreatininclearance (basal)	Kreatininclearance (follow up)	Differenz Kreatininclearance
MAD (basal)	r	-0,215	-0,211	0,211
	p	0,122	0,141	0,142
	n	53	50	50
MAD (follow up)	r	0,054	0,038	0,078
	p	0,805	0,865	0,731
	n	23	22	22
Bludruck sys (basal)	r	-0,262	-0,194	0,129
	p	0,058	0,177	0,371
	n	53	50	50
Bludruck sys (follow up)	r	0,169	0,183	-0,109
	p	0,429	0,404	0,621
	n	24	23	23
Bludruck dia (basal)	r	-0,066	-0,073	0,107
	p	0,637	0,613	0,458
	n	53	50	50
Bludruck dia (follow up)	r	0,192	0,218	-0,140
	p	0,369	0,317	0,524
	n	24	23	23
Differenz MAD	r	-0,295	-0,222	0,140
	p	0,020	0,122	0,331
	n	62	50	50
Differenz Bludruck sys	r	0,093	0,061	-0,114
	p	0,680	0,817	0,662
	n	22	17	17
Differenz Bludruck dia	r	0,055	-0,035	0,033
	p	0,808	0,895	0,899
	n	22	17	17

In der Untersuchung fand sich ein signifikanter Korrelationskoeffizient ($p = 0,02$) zwischen der Differenz aus basalem und follow up MAD und der basalen Kreatininclearance (grau unterlegt). Zwischen dem basalen systolischen Bludruck und der basalen Kreatininclearance wurde ein Korrelationskoeffizient mit einer Signifikanz von $p = 0,058$ errechnet. Allerdings lässt sich aus diesen Wertepaaren keine direkte Aussage über den Verlauf der Niereninsuffizienz ableiten.

4.5. Einfluss des Natrium im Sammelurin auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Die Auswertung bezüglich des Einflusses der Natriumausscheidung mit dem Urin auf die Progression der Niereninsuffizienz erfolgte mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Aus der Menge des Natriums im Sammelurin/24h wurde auf die Natriumaufnahme mit der Nahrung und den Kochsalzkonsum (nach Schorr-Neufing folgendermaßen berechnet) geschlossen.

17 mmol/d Natrium im Sammelurin = 0,39 g aufgenommenes Natrium = ca. 1,0 g aufgenommenes Kochsalz

Es wurde überprüft, ob und nach welchem Zeitraum die Serumkreatininkonzentration des Patienten um ≥ 30 bzw. 50% angestiegen ist. Die Patienten wurden zudem durch den Median bzw. durch das $\alpha = 0,33$ und 0,67 Quantil ihrer durchschnittlichen NaCl-Aufnahme/24h in Gruppen mit gleichen Patientenzahlen aufgeteilt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 bis 13 veranschaulicht.

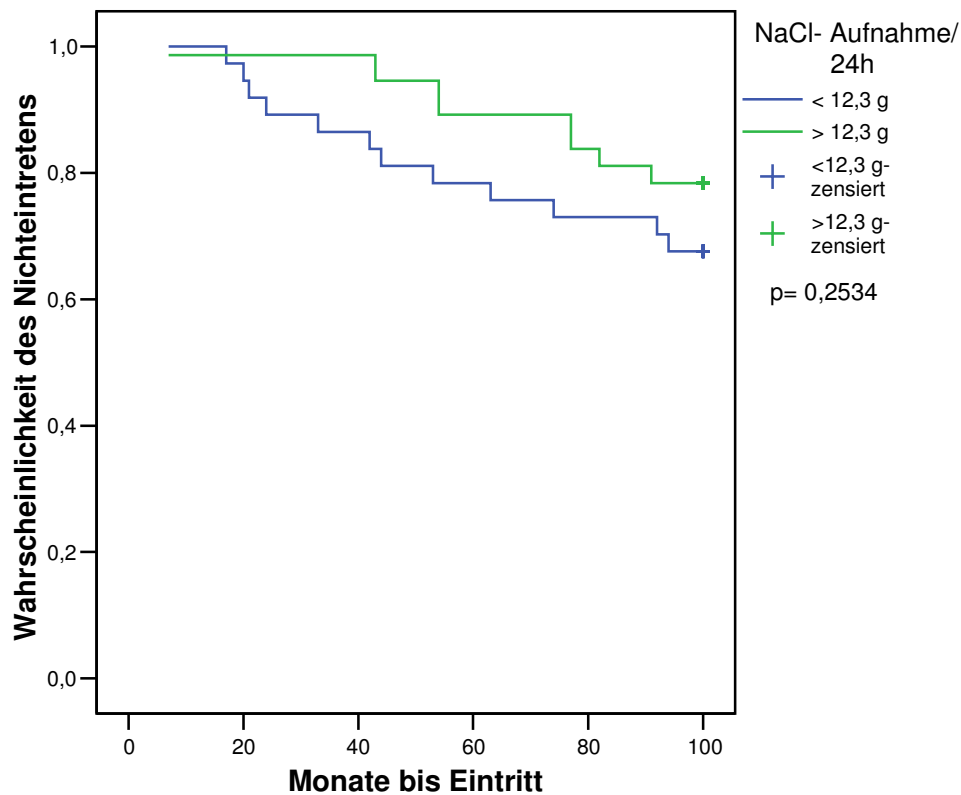


Abbildung 10: Anstieg des Kreatinin im Serum um $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert, Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.

Der Unterschied zwischen den Wahrscheinlichkeiten für den Anstieg der Kreatininkonzentration $\geq 30\%$ bei Patienten mit einer NaCl-Aufnahme von $>$ bzw. $< 12,3$ g NaCl/24h war nicht signifikant ($p = 0,2534$; Abb 10). Tendenziell war die Wahrscheinlichkeit eines Anstieges des Kreatinin im Serum um $\geq 30\%$ bei den Patienten mit einer NaCl-Aufnahme von $< 12,3$ g/d größer als bei den Patienten mit einer höheren NaCl-Aufnahme.

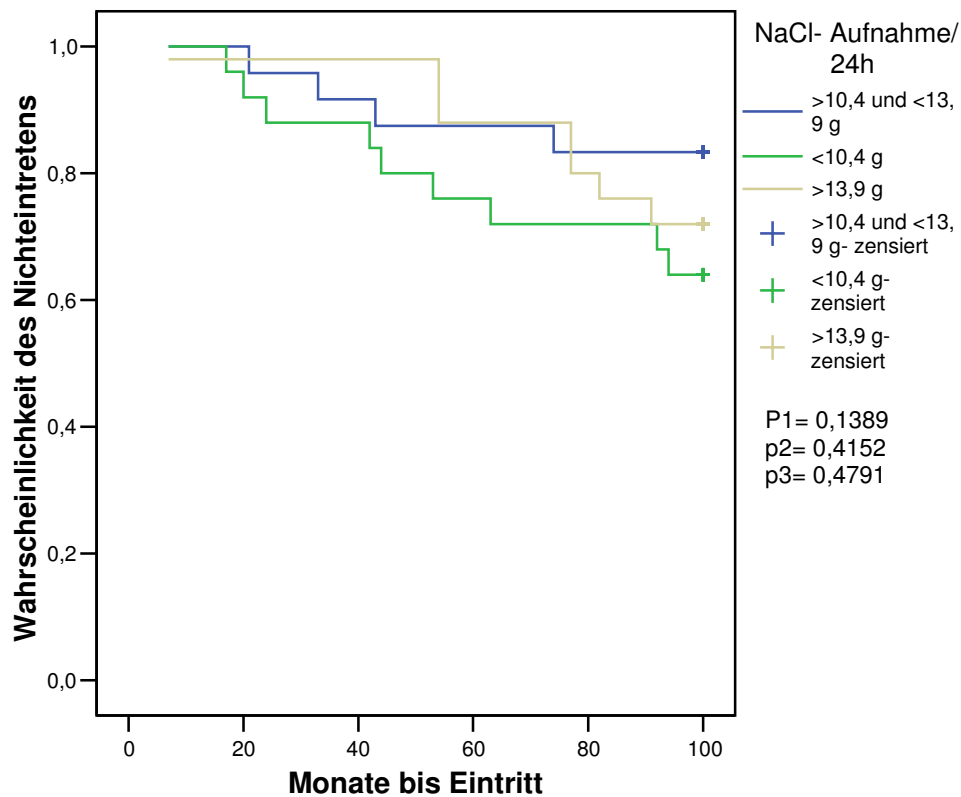


Abbildung 11: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert.

Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.

Das Ergebnis der Untersuchung mit der Unterteilung in drei Gruppen mit gleicher Patientenanzahl ist in Abbildung 11 ersichtlich. Der Vergleich der Gruppen 1 ($< 10,4$ g NaCl-Aufnahme/24h) und 2 ($> 10,4$ g, $< 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) ergab eine Signifikanz von $p_1 = 0,1389$. Der Vergleich der Gruppen 1 ($< 10,4$ g NaCl-Aufnahme/24h) und 3 ($> 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) ergab eine Signifikanz von $p_3 = 0,4791$ und der Vergleich zwischen Gruppe 2 ($> 10,4$ g, $< 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und 3 ($> 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) von $p_2 = 0,4152$ (Abb11). In der Tendenz war zu erkennen, dass bei Patienten mit einer mittleren NaCl-Aufnahme die geringste Wahrscheinlichkeit für einen Anstieg des Kreatinin im Serum um $\geq 30\%$ bestand.

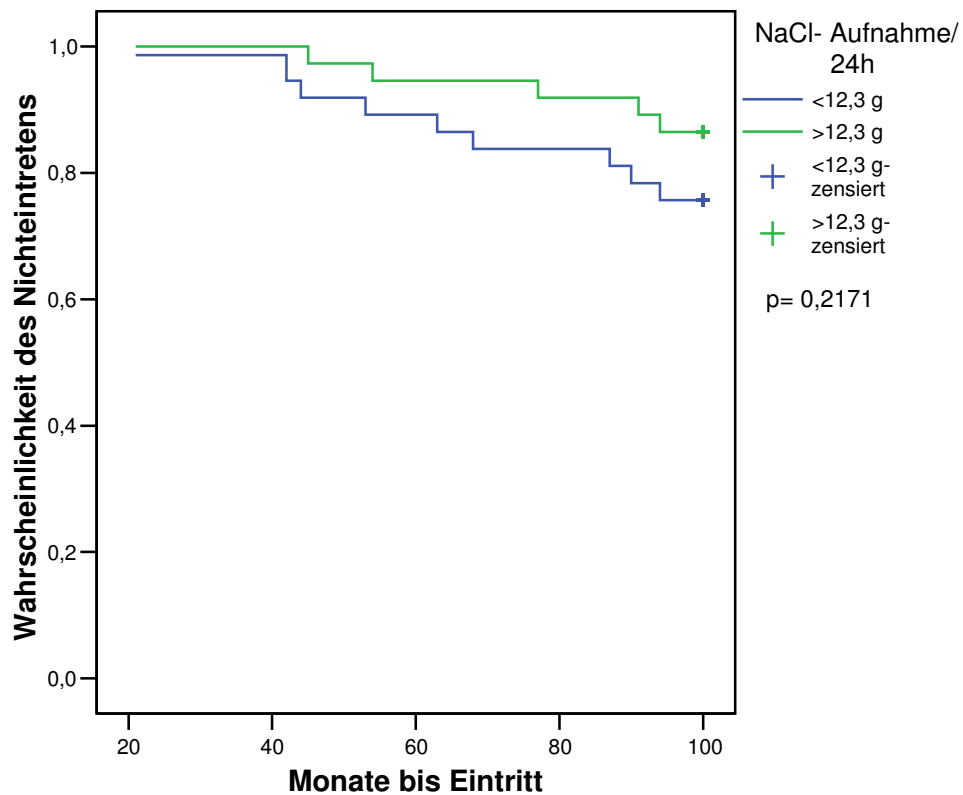


Abbildung 12: Anstieg des Kreatinin im Serum um $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert.
Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.

Die Grafiken der Auswertung der Daten mit der Maßgabe eines Anstiegs der Kreatininkonzentration im Serum von $\geq 50\%$ zeigen ein ähnliches Bild. Nach der Unterteilung der Patienten am Median der NaCl-Aufnahme in zwei gleichgroße Gruppen, war die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit der geringeren NaCl-Aufnahme ($< 12,3\text{g}/24\text{h}$) am höchsten, einen schnelleren Anstieg der Serumkreatininkonzentration zu erfahren, als für die Patienten mit einer höheren NaCl-Aufnahme ($> 12,3\text{g}/24\text{h}$). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,2171$; Abb 12).

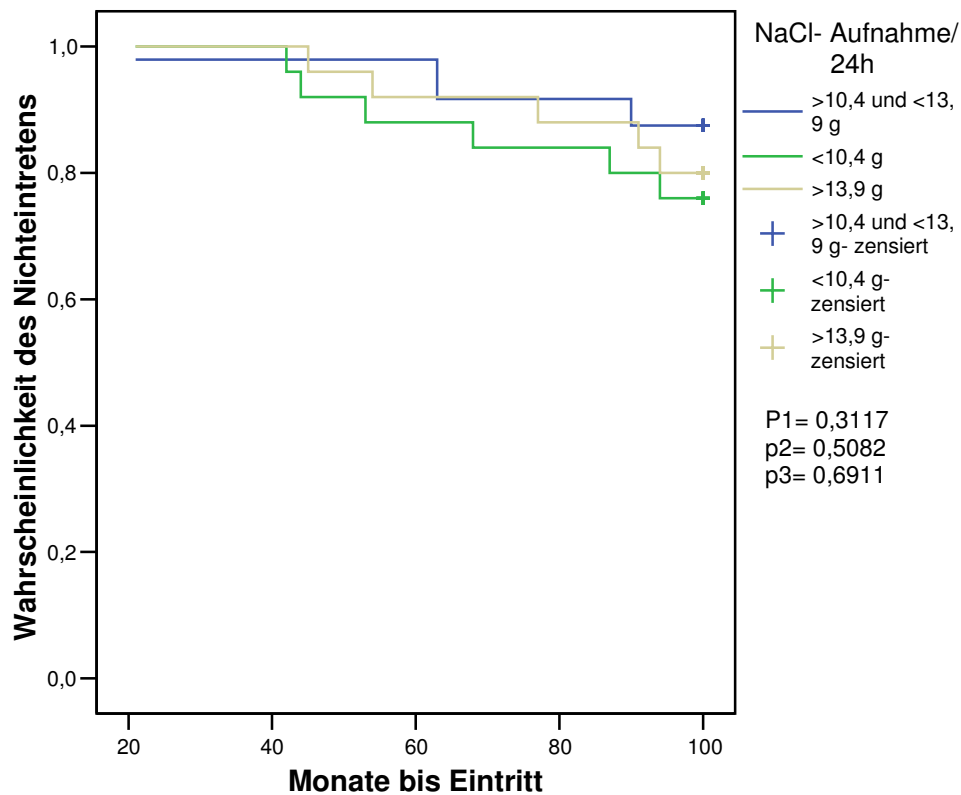


Abbildung 13: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert.

Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.

Aus den Untersuchungen mit einer Unterteilung der Patienten in drei Gruppen in Abhängigkeit von der NaCl-Aufnahme geht hervor, dass die Patienten mit einer mittleren Kochsalzaufnahme ($10,4 - 13,9$ g NaCl /24h) den geringsten Anstieg des Serumkreatinin zeigten.

Die Signifikanz beim Vergleich der Patientengruppen 1 ($< 10,4$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und 2 ($>10,4$ g, $< 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) betrug $p_1 = 0,3117$.

Der Vergleich der Gruppen 1 ($< 10,4$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und 3 ($>13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) ergab eine Signifikanz von $p_3 = 0,6911$, der Vergleich zwischen Gruppe 2 ($>10,4$ g, $< 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und 3 ($>13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) $p_2 = 0,5082$ (Abb 13). Damit waren die Ergebnisse aus der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier nicht signifikant. Tendenziell ist aus allen

Abbildungen ersichtlich, dass für Patienten dieser Studie, welche weniger Kochsalz zu sich nahmen (bzw. weniger Natrium ausgeschieden haben), die Wahrscheinlichkeit für einen ≥ 50 %-igen Anstieg des Kreatinin im Serum größer war, als für Patienten mit einer höheren NaCl-Aufnahme.

4.6. Einfluss des Alters der Patienten auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen dem Alter der Patienten und der Progression der chronischen Niereninsuffizienz wurden die Patienten unterteilt in die Altersgruppen:

Gruppe 1: Alter \leq 45 Jahre	n= 22 (29,7%)
Gruppe 2: Alter 46 bis 59 Jahre	n= 34 (45,9%)
Gruppe 3: Alter \geq 60 Jahre	n= 18 (24,3%)

Die Kreatininclearance fiel basal bei den Patienten aus Gruppe 3 signifikant niedriger aus als bei den Patienten aus den Gruppen 1 ($p= 0,00$) und 2 ($p= 0,016$). Im follow up zeigten die ≥ 60 jährigen Patienten einen ähnlichen Wert wie Gruppe 2.

Die jüngste Gruppe (Gruppe1) wies basal und im follow up die höchsten Werte für die Kreatininclearance auf. Abbildung 14 zeigt die Kreatininclearance in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

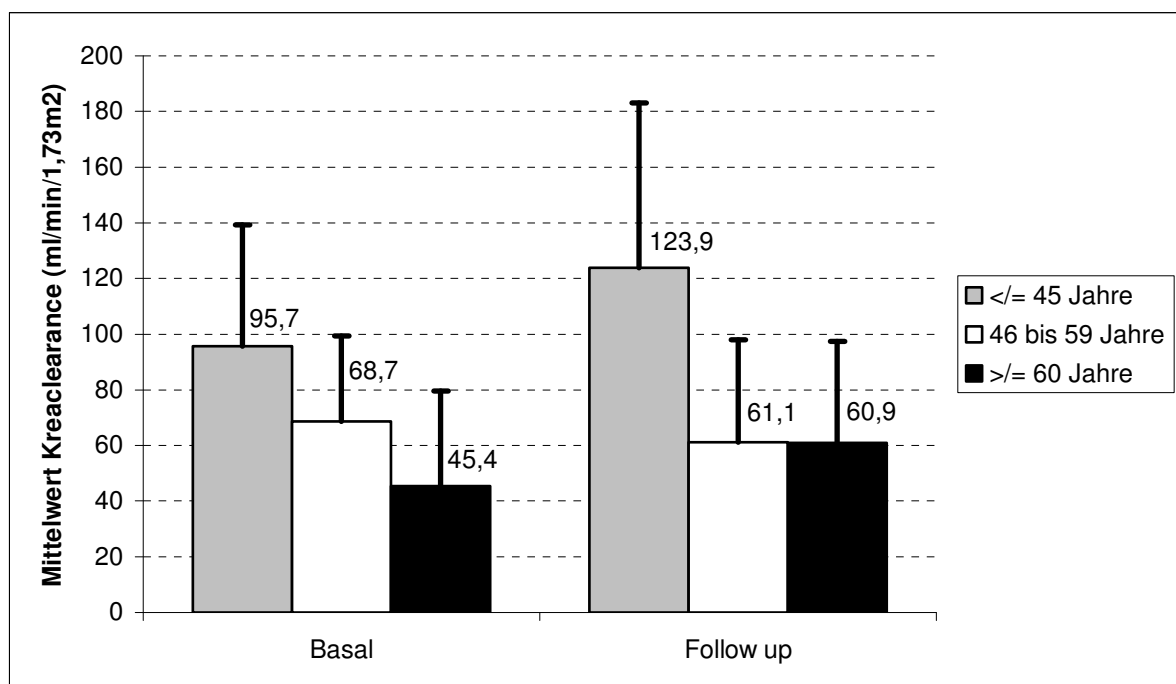


Abbildung 14: Kreatininclearance nach Cockroft und Gault in Abhängigkeit vom Alter

Basal wurde für den Unterschied zwischen der Kreatininclearance der Gruppe 1 und Gruppe 2 eine Signifikanz von 0,009 errechnet. Im follow up betrug diese Signifikanz 0,01.

Patienten mit höherem Alter (Gruppe 3) wiesen eine höhere Kreatininkonzentration im Serum auf (Abb 15). Im follow up war die Kreatininkonzentration im Serum der ≥ 60 jährigen unverändert höher als bei den jüngeren Patienten, jedoch niedriger als der basale Wert der Gruppe 3. Signifikant war hier der Unterschied zwischen den basalen Mittelwerten der Gruppen 2 und 3 ($p = 0,003$).

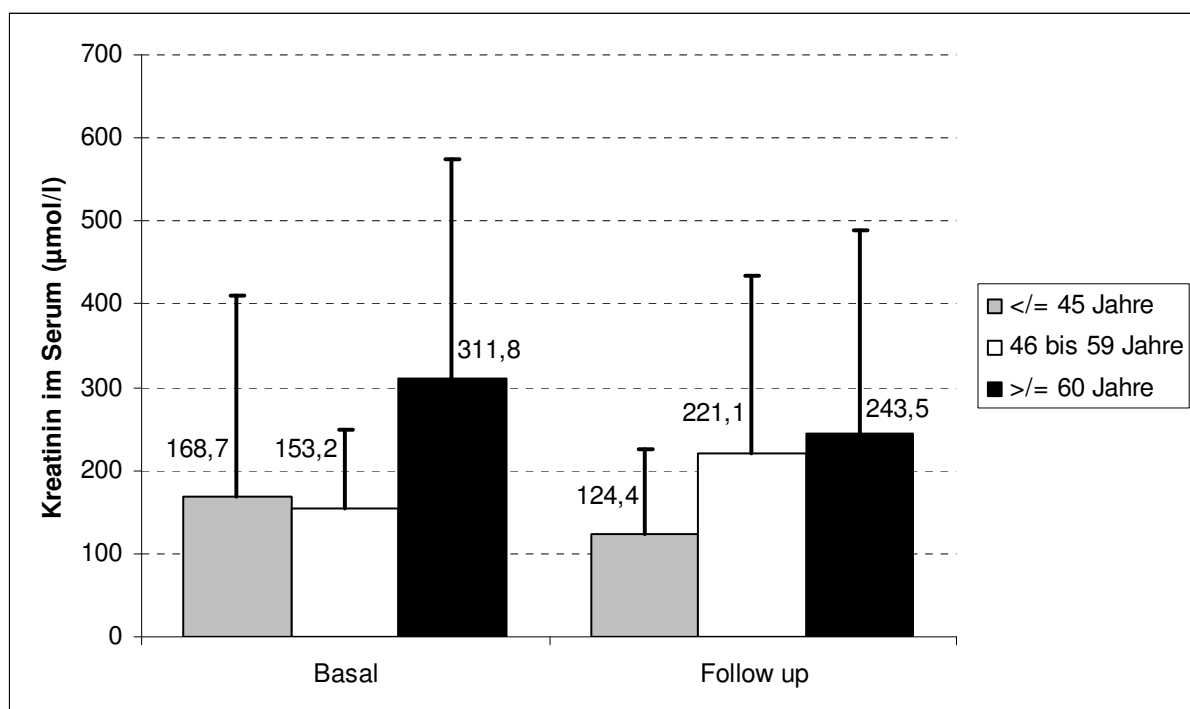


Abbildung 15: Kreatinin im Serum in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

Die Gruppe mit einem Alter von 46 bis 59 Jahren hatte in beiden Erfassungszeiträumen die höchste Urinausscheidung/24h (Abb 16).

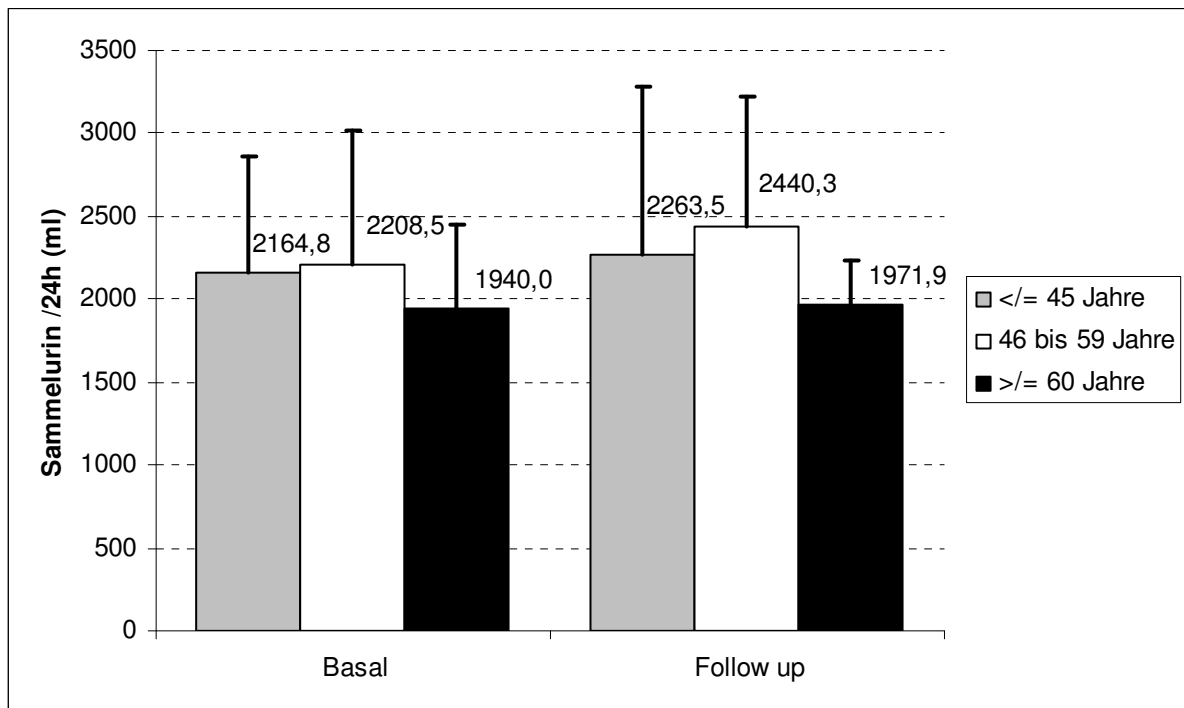


Abbildung 16: Sammelurin/24h in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

Der Unterschied zu den Mittelwerten der anderen Gruppen war weder basal noch im follow up signifikant.

Die Natriumkonzentration im Sammelurin/24h variierte zwischen den Altersgruppen nur sehr gering (Abb 17). Es wurde der Trend zu erkennen, dass die Patienten im Alter von 46 bis 59 Jahren eine geringfügig niedrigere Natriumkonzentration im Sammelurin aufwiesen, als die Patienten der übrigen Altersgruppen.

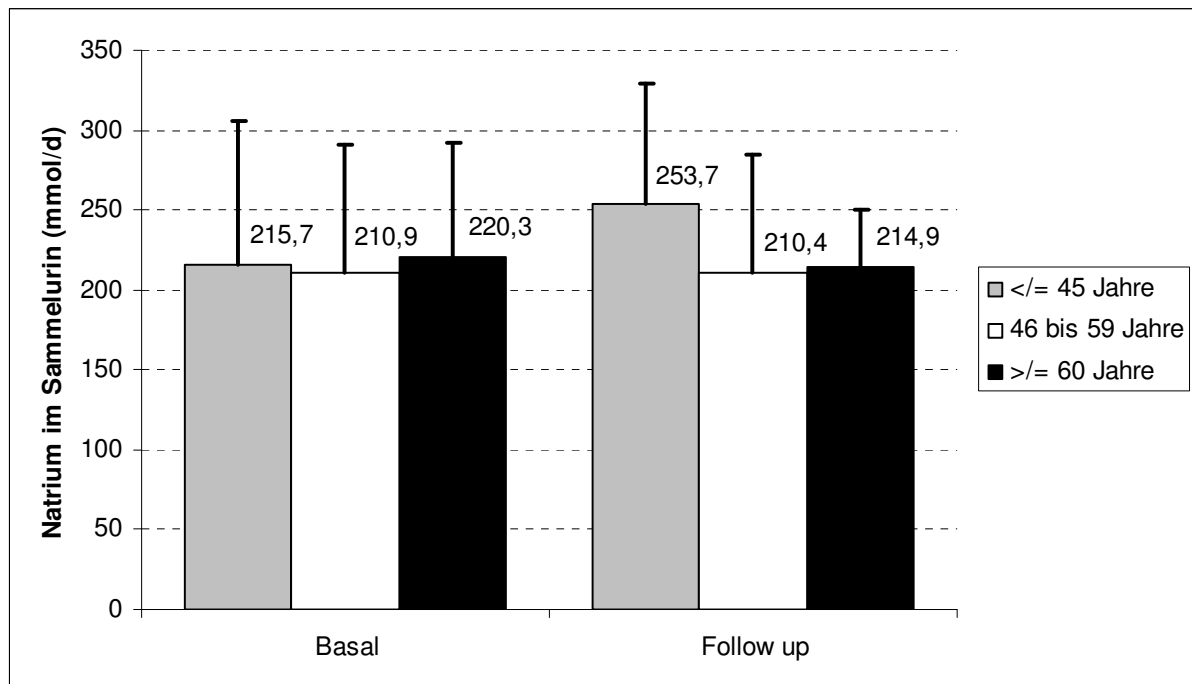


Abbildung 17: Natriumausscheidung im Sammelurin/24h in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

Mit dem T-Test für gepaarte Stichproben wurden die Signifikanzen der Mittelwertunterschiede berechnet, welche sich aus der Differenz zwischen den basalen Mittelwerten und denen aus dem follow up ergaben. Der Abfall der Kreatininclearance ($p=0,005$) und der Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum ($p=0,025$) der 46 bis 59-jährigen Patienten im Verlauf war signifikant.

Ebenfalls signifikant war der Anstieg der Kreatininclearance ($p=0,015$) im Verlauf der ≥ 60 -jährigen Patienten.

Die Veränderungen des Urinvolumens/24h und der Natriumkonzentration im Sammelurin/24h zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse des T-Tests für gepaarte Stichproben zusammengefasst. Die grau unterlegten Zahlen geben ein signifikantes Ergebnis an.

Tabelle 11: Vergleich der Mittelwertunterschiede zwischen dem basalen Erhebungszeitraum und dem follow up ausgewählter Werte innerhalb der Altersgruppe.

Altersgruppe	Mittelwertunterschied zwischen basal und follow up	T-Wert	Freiheitsgrade (n-1)	Signifikanz (2-seitig)
<= 45 Jahre	Sammelurin/24h	-0,851	12	0,411
<= 45 Jahre	Na im Sammelurin	-0,926	10	0,376
<= 45 Jahre	Kreatininclearance	-1,376	13	0,192
<= 45 Jahre	Kreatinin im Serum	-0,635	13	0,536
46 bis 59 Jahre	Sammelurin/24h	-1,235	25	0,228
46 bis 59 Jahre	Na im Sammelurin	1,457	20	0,161
46 bis 59 Jahre	Kreatininclearance	3,059	26	0,005
46 bis 59 Jahre	Kreatinin im Serum	-2,366	27	0,025
>= 60 Jahre	Sammelurin/24h	-1,023	7	0,341
>= 60 Jahre	Na im Sammelurin	0,924	5	0,398
>= 60 Jahre	Kreatininclearance	3,077	8	0,015
>= 60 Jahre	Kreatinin im Serum	-1,890	8	0,095

Die Kreatininclearance der mittleren Altersgruppe war signifikant geringer als in der Gruppe der <= 45-jährigen ($p = 0,009$ (basal), $p = 0,00$ (follow up)). Der Vergleich der Mittelwerte der Kreatininkonzentration im Sammelurin/24h, der Menge des Sammelurins und der Natriumkonzentration im Serum ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen weiteren signifikanten Mittelwertunterschied.

Im Vergleich der Mittelwerte der Patientengruppe der <= 45-jährigen mit denen der >= 60-jährigen wurde eine signifikant niedrigere Kreatininclearance in der älteren Patientengruppe ($p = 0,00$ (basal), $p = 0,010$ (follow up)) festgestellt. Der Unterschied der Serumkreatininkonzentration im follow up zeigte jedoch keine Signifikanz ($p = 0,118$). Auch die Unterschiede des Sammelurins/24h und der Natriumkonzentration im Sammelurin/24h waren zwischen diesen beiden Patientengruppen nicht signifikant.

Der Vergleich der Mittelwerte der Patientengruppe der 46 bis 59-jährigen mit denen der >= 60-jährigen Patienten ergab eine signifikant niedrigere Kreatininclearance ($p = 0,016$) und eine signifikant höhere Kreatininkonzentration im Serum ($p = 0,003$) der >= 60-jährigen Patienten gegenüber den Werten der 46 bis 59-jährigen Patienten im basalen Zeitraum. Die Unterschiede der Kreatininclearance und der Serumkreatininkonzentration im follow up sowie alle Unterschiede (zwischen basal und follow up) des Urinvolumens/24h und der Natriumkonzentration im Sammelurin/24h waren nicht signifikant.

Zusammenfassend wies die Gruppe der älteren Patienten im Verlauf einen signifikanten Anstieg der Kreatininclearance und einen signifikanten Abfall der Serumkreatininkonzentration auf. In der mittleren Altersgruppe waren ein signifikanter Abfall der Kreatininclearance und ein signifikanter Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum zu verzeichnen. Im Vergleich der Altersgruppen untereinander wiesen die älteren Patienten die niedrigste Kreatininclearance auf.

4.7. Einfluss des Geschlechts auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Die Studienpopulation bestand im basalen Zeitraum aus 49 (66,2%) Männern und 25 (33,8%) Frauen.

Wie die Abbildungen 18 bis 21 zeigen, wurde unter den Patienten ein geschlechtsspezifischer Unterschied der Sammelurinmenge/24h, dem Natriumgehalt im Sammelurin, der Kreatininclearance und der Serumkreatininkonzentration festgestellt. Weibliche Patienten zeigten niedrigere Werte als männliche Patienten. Die Mittelwerte des Serumkreatinins der weiblichen Patienten lagen im basalen Zeitraum leicht unter denen der Männer. Im Verlauf erhöhte sich die Kreatininkonzentration im Serum der Frauen deutlich und überstieg im follow up den Mittelwert der Männer (Abb 21).

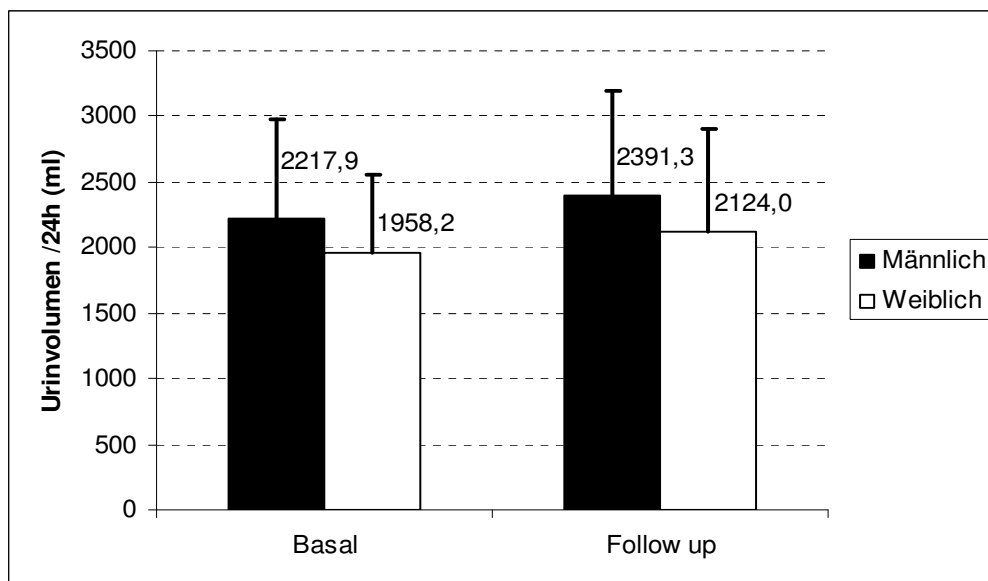


Abbildung 18: Urinvolumen/24h in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

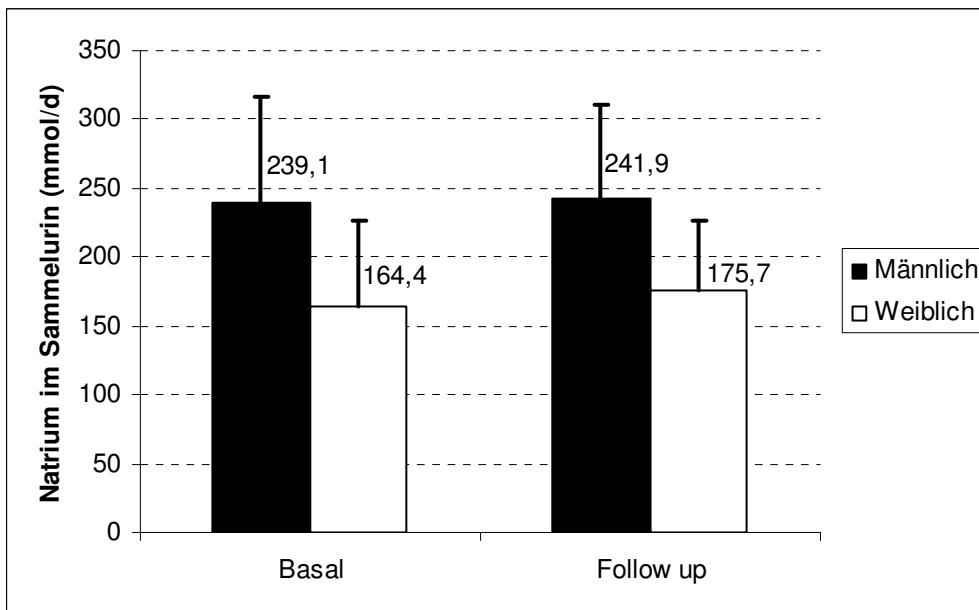


Abbildung 19: Natrium im Sammelurin in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

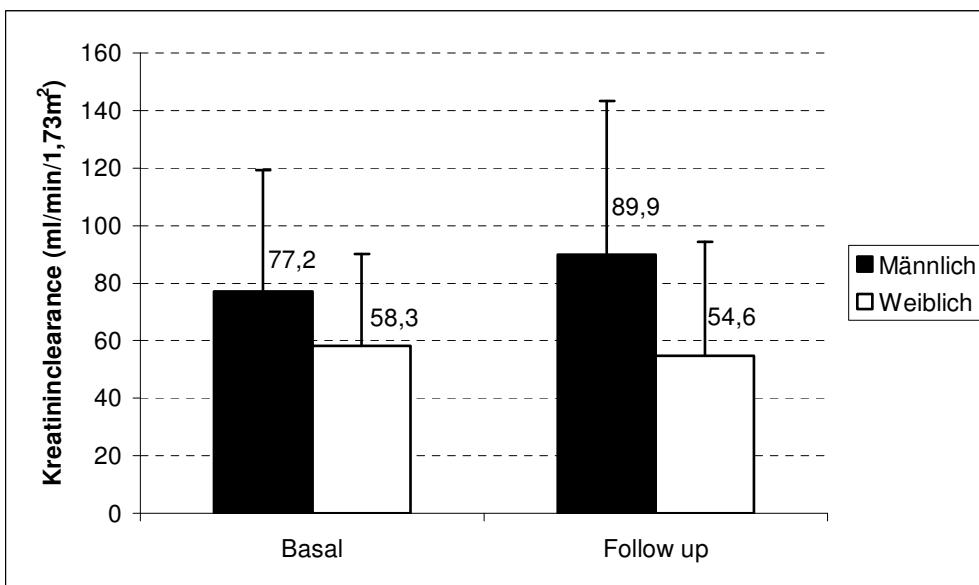


Abbildung 20: Kreatininclearance in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

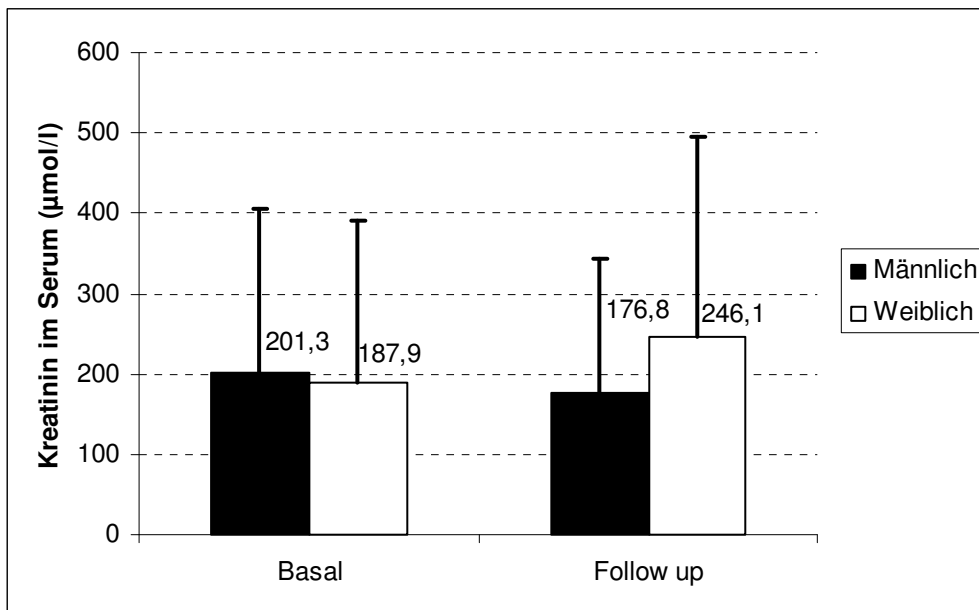


Abbildung 21: Kreatinin im Serum in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

Es wurde eine Signifikanz von $p= 0,138$ (basal) bzw. $p= 0,301$ (follow up) zwischen dem Urinvolumen/24h und dem Geschlecht errechnet. Somit wurde kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen. Ein signifikanter Unterschied war auch bezüglich der basalen Kreatininkonzentration im Serum nicht gegeben ($p= 0,792$). Die Kreatininkonzentration im Serum der Frauen war im follow up signifikant höher als die der Männer ($p = 0,019$).

Die weiblichen Patienten hatten im Durchschnitt einen signifikant geringeren Natriumgehalt im Sammelurin als die männlichen Patienten ($p= 0,00$ (basal), $p= 0,006$ (follow up)) und eine signifikant niedrigere Kreatininclearance als die männlichen Patienten ($p= 0,052$ (basal), $p= 0,023$ (follow up)).

Aus den Abbildungen 18 bis 21 ist ersichtlich, dass die Werte für das Urinvolumen und das Natrium im Sammelurin bei beiden Geschlechtern im Verlauf angestiegen sind. Die Kreatininclearance der männlichen Patienten stieg in der Studie an und fiel bei den weiblichen Patienten ab.

Die männlichen Patienten zeigten im follow up eine niedrigere durchschnittliche Kreatininkonzentration im Serum als im basalen Zeitraum. Unter den weiblichen Patienten stieg die durchschnittliche Kreatininkonzentration im Serum im Verlauf an.

Zur Überprüfung dieser Zusammenhänge wurde der T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Der Anstieg der Kreatininclearance der Männer vom basalen Zeitraum zum follow up war nicht signifikant. Hingegen war der Abfall der Kreatininclearance der Frauen im Verlauf signifikant ($p = 0,024$, Tabelle 13). Die gleiche Berechnung wurde auch mit den Mittelwerten der Sammelurinmenge, des Kreatinin im Serum und des Natrium im Serum durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 für die männlichen Patienten und in Tabelle 13 für die weiblichen Patienten dargestellt. Die grau unterlegte Zahl stellt ein signifikantes Ergebnis dar.

Tabelle 12: Ergebnisse des T-Tests zur Untersuchung der Mittelwertunterschiede der männlichen Patienten

	T-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz
Sammelurin	-1,480	32	0,149
Natrium im Sammelurin	1,615	28	0,118
Kreatinin im Serum	0,611	25	0,547
Kreatininclearance	-0,263	33	0,794

Tabelle 13: Ergebnisse des T-Tests zur Untersuchung der Mittelwertunterschiede der weiblichen Patienten

	T-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz
Sammelurin	-1,151	13	0,270
Natrium im Sammelurin	-0,056	8	0,589
Kreatinin im Serum	1,155	7	0,286
Kreatininclearance	2,514	15	0,024

Die Veränderungen dieser Werte besaßen keine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten.

Zusammenfassend bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Kreatininclearance. Weibliche Patienten wiesen eine signifikant niedrigere Kreatininclearance als männliche Patienten auf. Ebenso war der Abfall der Kreatininclearance der Frauen im Verlauf der Studie signifikant, wohingegen der Anstieg der Kreatininclearance der Männer ohne signifikantes Ergebnis blieb. Die weiblichen Patienten zeigten zudem eine signifikant niedrigere Natriumausscheidung im Sammelurin/24h als die männlichen Patienten.

4.8. Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die am häufigsten verabreichten Medikamente, wobei auch Mehrfachpräparate zum Einsatz kamen und Überschneidungen möglich sind.

Tabelle 14: Übersicht der verabreichten Medikamente

	n basal Prozentsatz in Klammern	n follow up Prozentsatz in Klammern
Antihypertensiva		
ACE-Hemmer	44 (59,5)	46 (86,8)
Ca-Antagonisten	35 (47,3)	29 (54,7)
β-Blocker	37 (50,0)	29 (54,7)
α-Blocker	17 (23,0)	10 (18,9)
andere	13 (17,6)	15 (28,3)
Diuretika		
Thiazide	4 (5,4)	20 (37,7)
Schleifendiuretika	14 (18,9)	8 (15,1)
andere Diuretika	9 (12,2)	5 (9,4)

Die 40 Patienten, welche insgesamt im Verlauf der Studie mit Diuretika behandelt wurden, wiesen im Durchschnitt einen Anstieg des Urinvolumens/24h von 2336,8 ml zu 2450,5 ml ($p=0,087$) und der Serumkreatininkonzentration im Verlauf von 213,1 $\mu\text{mol/l}$ zu 264,3 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,002$) auf. Die Kreatininclearance war mit Durchschnittswerten von 64,8 ml/min/1,73m^2 im basalen Zeitraum und 62,1 ml/min/1,73m^2 im follow up ebenso wie das Natrium im Sammelurin/24h mit Werten von 220,3 basal und 221,0 im follow up nahezu konstant geblieben.

20 Patienten wurden nicht mit Diuretika behandelt. Sie schieden im follow up mit 2088,0 ml ein höheres Urinvolumen/24h aus, als im basalen Zeitraum (1912,0 ml/24h) ($p=0,490$). Weiterhin konnten eine Erhöhung der Kreatininclearance von durchschnittlich 94,2 ml/min/1,73m^2 auf 105,7 ml/min/1,73m^2 ($p=0,215$) und eine Verringerung der Kreatininkonzentration im Serum dieser Patienten von durchschnittlich 121,0 $\mu\text{mol/l}$ auf 87,8 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,026$) im Verlauf festgestellt werden. Die Natriummenge im Sammelurin/24h blieb konstant.

Im Verlauf der Studie wurden nahezu alle Patienten mit blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt, nur ein Patient erhielt im basalen Erfassungszeitraum keine Antihypertensiva. Eine statistische Untersuchung wurde mangels einer Referenzgruppe ohne antihypertensive Behandlung nicht durchgeführt.

Die Wirkung der ACE-Hemmer auf die Progression der Niereninsuffizienz wurde untersucht.

5 Patienten (6,6%) wurden im Studienverlauf ausschließlich mit ACE-Hemmern behandelt. Von diesen Patienten wiesen zwei eine Proteinurie im basalen Zeitraum auf, welche im follow up nicht mehr bestand. Zwei weitere Patienten wiesen erst im follow up eine Proteinurie auf, welche basal noch nicht nachgewiesen wurde. Der fünfte Patient, welcher mit ACE-Hemmern behandelt wurde, hatte im follow up eine etwas geringere Proteinkonzentration im Sammelurin/24h als zu Beginn der Datenerhebung.

Die durchschnittliche Kreatininclearance der Patienten mit ACE-Hemmer-Behandlung stieg im Verlauf von 92,3 auf 95,6 ml/min/1,73m² an (p= 0,601). Der geringe Anstieg des Natrium im Sammelurin war mit p= 0,930 ebenfalls nicht signifikant. Die Kreatininkonzentration im Serum der Patienten blieb im Verlauf nahezu konstant. In der Studienpopulation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von ACE-Hemmern und der Progression der chronischen Nierenerkrankung gefunden werden.

4.9. Multivariate Betrachtung

Um den Einfluss der einzelnen Faktoren beziffern zu können, wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Bei dieser Analyse wurden die Koeffizienten (b) der folgenden Gleichung geschätzt (Bühl und Zöfel 2005).

$$y = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n + a$$

„n“ war hierbei die Anzahl der unabhängigen Variablen, welche mit „ $x_1 - x_n$ “ bezeichnet sind und „a“ ist eine Konstante.

Mit Hilfe des Statistik-Auswertungsprogramms SPSS konnten alle für relevant erachteten unabhängigen Variablen in die Berechnung schrittweise eingeschlossen werden. Für relevant wurden hier die Variablen erachtet, welche einen partiellen Korrelationskoeffizienten hatten, der mindestens auf einem Niveau von 0,1 signifikant war (Bühl und Zöfel 2005).

Als abhängige Variable wurde der Mittelwert der Kreatininclearance (basal) verwendet. Als unabhängige Variablen wurden die basalen Werte für das Alter, das Gewicht, das Urinvolumen/24h, der MAD, der BMI und das Geschlecht ausgewählt. Bei der Berechnung mit SPSS stellten sich die Variablen Alter, Gewicht und Urinvolumen als relevant für die Berechnung der Kreatininclearance heraus. Die Variablen MAD, BMI und Geschlecht waren somit für diese Berechnung nicht relevant. In Tabelle 15 ist zu erkennen, dass die Variablen Alter und Gewicht einen stärkeren Einfluss auf die Kreatininclearance ausübten, als das Urinvolumen. Dies ist durch die Formel zu erklären, aus der sich die Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault berechnet. Sie beinhaltet das Alter der Patienten ebenso wie das Gewicht. Der Sammelurin blieb als einziger eigenständiger Faktor für die Errechnung einer Regressionsgeraden übrig, wobei das Bestimmtheitsmaß R-Quadrat nicht sehr hoch war. Das bedeutet, dass die Güte der Anpassung durch die Regressionsgerade vorhanden, aber nicht sehr gut war.

Tabelle 15: Modellzusammenfassung (Ergebnis aus SPSS)

Modell	R	R-Quadrat	Korrig. R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,593(a)	0,352	0,332	30,01594
2	0,753(b)	0,566	0,539	24,93108
3	0,815(c)	0,664	0,632	22,28518

a Einflussvariablen im Modell: (Konstante), Alter

b Einflussvariablen im Modell: (Konstante), Alter, Gewicht (basal)

c Einflussvariablen im Modell: (Konstante), Alter, Gewicht (basal), Sammelurin/24h (basal).

Während der Berechnung der Regression wurden schrittweise mehrere Modelle geprüft. Jedes der Modelle bezog jeweils eine weitere der unabhängigen Variablen ein. Die Variablen, welche eine Grundlage zur Berechnung einer Regressionsgeraden boten, blieben im nächsten Modell eingeschlossen. Die übrigen wurden zu den ausgeschlossenen Variablen. Die in den durchgeführten Berechnungen ausgeschlossenen Variablen sind in Tabelle 16 aufgeführt. Hier sind auch weitere statistische Daten ersichtlich, wie der partielle Korrelationskoeffizient zwischen der unabhängigen und der abhängigen Variablen mit der zugehörigen Signifikanz.

Tabelle 16: Ausgeschlossene Variablen der multivariaten Regressionsanalyse mit der Kreatininclearance (basal) als abhängige Variable

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation
1	Sammelurin/24 h (basal)	-0,069(a)	-,0479	0,635	-0,084
	Gewicht (basal)	0,475(a)	3,979	0,000	0,575
	Geschlecht	-0,402(a)	-3,255	0,003	-0,499
	MAD (basal)	-0,099(a)	-0,688	0,497	-0,125
	BMI (basal)	0,359(a)	2,812	0,008	0,445
2	Sammelurin/24 h (basal)	-0,355(b)	-3,008	0,005	-0,475
	Geschlecht	-0,171(b)	-1,105	0,278	-0,195
	MAD (basal)	-0,098(b)	-0,825	0,426	-0,147
	BMI (basal)	-0,180(b)	-0,758	0,454	-0,135
3	Geschlecht	-0,121(c)	-0,866	0,393	-0,156
	MAD (basal)	-0,088(c)	-0,836	0,410	-0,151
	BMI (basal)	-0,035(c)	-0,161	0,873	-0,029

a Einflussvariablen im Modell: (Konstante), Alter

b Einflussvariablen im Modell: (Konstante), Alter, Gewicht (basal)

c Einflussvariablen im Modell: (Konstante), Alter, Gewicht (basal), MW
Sammelurin/24h (basal)

Aus Tabelle 16 ist zu entnehmen, dass in den Berechnungsschritten das Urinvolumen nur in den ersten beiden Modellen ausgeschlossen wurde, somit war das Urinvolumen einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf die Progression der Niereninsuffizienz. Die Signifikanz des T-Wertes war jedoch mit $p=0,635$ sehr schlecht, was die Aussagekraft der Berechnung abwertet.

5. Diskussion

5.1. Einfluss der Grunderkrankung auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

In dieser Studie wurden verschiedene Parameter untersucht, welche einen Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz haben könnten. Eine mögliche Einflussvariable ist die Grunderkrankung. Es gab Berichte darüber, dass die Diagnose einen wesentlichen Einfluss auf die Progressionsrate der Niereninsuffizienz ausübt (Ueda et al. 2003, Hunsicker et al. 1997). Speziell die Diagnose „Polyzystische Nierendegeneration“ wurde als Prediktor für eine schnellere Progression herausgestellt (Hunsicker et al. 1997, Klahr 1996, Walser 1990). Andererseits führt laut Benigni fast jede Nierenerkrankung, welche mit einer erhöhten glomerulären Permeabilität für Makromoleküle einhergeht, zur terminalen Niereninsuffizienz (Benigni et al. 1993).

Es zeigte sich in dieser Untersuchung keine deutliche Tendenz in der Veränderung des Stadiums der Nierenschädigung in Abhängigkeit vom Krankheitsbild. Dies könnte an der geringen Patientenzahl liegen. Bei der Betrachtung der Patienten mit der Basisdiagnose „Polyzystische Nierendegeneration“ wurde eine leichte Verschlechterung der Kreatininclearance von durchschnittlich $77,2 \pm 41,4$ um ca. 7,6% auf $71,3 \pm 58,1$ verzeichnet. Diese Veränderung führte jedoch nicht zu einer Veränderung der Klassifikation nach K/DOQI. Eine Wertung dieses Ergebnisses war allerdings fragwürdig, da lediglich drei Personen diese Diagnose aufwiesen. Klahr stellte jedoch bei Patienten mit polyzystischer Nierendegeneration fest, dass die GFR im Verlauf schneller sank als bei Patienten mit anderen nephrologischen Diagnosen, die zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen können. (Klahr 1996).

Aus den Ergebnissen, welche in Tabellen 5 und 6 verdeutlicht wurden, lässt sich ein Einfluss der Grunderkrankung auf die Progression der Niereninsuffizienz der an dieser Studie teilnehmenden Patienten nicht eindeutig nachweisen.

Unabhängig von der Grunderkrankung sind die noch intakten Glomeruli in der Lage, in einem gewissen Maß die fehlende Funktionalität der bereits zerstörten Glomeruli zu kompensieren (Kaufman et al. 1975). Anders als die Leber, welche sich z.B. nach einer Teilresektion wieder auf ihr ursprüngliches Ausmaß vergrößern kann (mittels Hyperplasie), ist die Niere nicht dazu in der Lage. In der Niere vergrößern sich lediglich die einzelnen Zellen, die Anzahl der Zellen jedoch bleibt gleich (Fine et al.

1993). Die Hypertrophie der Nieren wird durch ACTH und Glukokortikoide verstärkt und ist altersabhängig. Bei jüngeren Patienten wurde eine stärkere kompensatorische Hypertrophie beobachtet als bei älteren Patienten (Fine et al. 1993). Auch in der gesunden Niere findet eine Anpassung der Leistung der Niere an unterschiedliche Anforderungen, wie z.B. hoher Proteinkonsum, Schwangerschaft, hormonelle Veränderungen und eine veränderte Flüssigkeitsaufnahme statt. So kommt es beispielsweise nach einer proteinreichen Mahlzeit zu einer zeitlich begrenzten Hyperfiltration. Die Veränderungen in der erkrankten Niere sind jedoch von dauerhafter Natur und betreffen die kompensatorische Mehrarbeit der funktionsfähigen Nephrone, die in Abhängigkeit von der Progressionsgeschwindigkeit zur Dekompensation führen kann. Es folgen im Laufe der Zeit Proteinurie, Glomerulosklerose und eine schnellere Progression der Nierenerkrankung (Cohen et al. 1993). Die Kompensation kann jedoch nur erfolgreich eintreten, wenn noch mindestens 50 % der Glomeruli intakt sind. Ist dies nicht der Fall, werden die verbleibenden Glomeruli überlastet und ebenfalls zerstört. Fine et al. führten die vermehrte Tätigkeit der funktionsfähigen Nephrone auf die verstärkte Reaktion der Niere auf die Hormone Renin, Aldosteron und ADH selbst oder deren erhöhte Wirkung zurück (Fine et al. 1993). Einerseits kann durch die Kompensation der Funktion der zerstörten Nephrone das Erkennen einer nephrologischen Fehlfunktion hinausgezögert werden, andererseits kann anhand der Kreatininclearance das Ausmaß der Nierenschädigung nicht eindeutig bestimmt werden. Solange noch mehr als 50% der Nephrone intakt sind, kann nach Cohen et al. die Kreatininclearance im Normbereich bleiben. Durch diesen Zusammenhang lässt sich erklären, weshalb in der vorliegenden Untersuchung keine lineare Beziehung zwischen der Grunderkrankung und dem Fortschreiten der Niereninsuffizienz feststellbar war. Aufgrund der Hypertrophie und der Tatsache, dass die Patienten zu Beginn der Untersuchung unterschiedliche Stadien der Grunderkrankungen aufwiesen, konnte keine exakte Feststellung über den Einfluss der Grunderkrankung auf den Verlauf der chronischen Nierenerkrankung getroffen werden. Für eine genauere Analyse dieses Sachverhaltes ist eine größere Patientenpopulation mit einem gemeinsamen Stadium (Diagnosezeitpunkt der Erkrankung) der jeweiligen Grunderkrankung erforderlich.

5.2. Einfluss des Urinvolumens/24h auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang des Urinvolumens bzw der Trinkmenge mit der Progression der Niereninsuffizienz untersucht. Hierbei wurden gegenseitige Einflüsse bestätigt und auch widerlegt. Die Vor- und Nachteile der Menge der Flüssigkeitsaufnahme wurden kontrovers diskutiert. Einige Studien erzielten Ergebnisse, die für eine hohe Flüssigkeitszufuhr/ Urinausscheidung zur Hemmung der Progression der Niereninsuffizienz sprechen (Stefanski et al. 1997, Bouby et al. 1990). Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich eine geringere Trinkmenge positiv auf die Nierenfunktion auswirkt (Hebert et al. 2003, Anastasio et al. 2001).

Beispielsweise wurde durch Hebert et al. ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Urinvolumen/24h und der GFR bewiesen (Hebert et al. 2003). Es konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhtes Urinvolumen einen negativen Effekt auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung ausübt. Es wurde argumentiert, dass mit einer sinkenden Osmolalität des Urins die GFR schneller sinkt und damit die Progression der Niereninsuffizienz rascher fortschreitet. Ihren Schlussfolgerungen nach sind ein hohes Urinvolumen und eine niedrige Urinosmolalität unabhängige Risikofaktoren für einen schnelleren GFR Abfall. Sie geben den Rat, so viel zu trinken, wie der Durst es erlaubt. Die Autoren haben zwei unterschiedliche Thesen, die den Zusammenhang zwischen hohem Urinvolumen/ niedriger Urinosmolalität und schnellerer Progression der GFR erklären könnten. Die erste besagt, dass ein hohes Urinvolumen/ niedrige Urinosmolalität eine schnellere Progression der Nierenerkrankung verursacht. Hierbei werden durch eine überhöhte Flüssigkeitsaufnahme Nephrone zerstört. Die zweite Hypothese besagte, dass eine schnellere Progression der Niereninsuffizienz das erhöhte Urinvolumen verursacht, was wiederum auf zwei unterschiedliche Wege erklärt werden kann. Einerseits könnte die schnellere Progression der chronischen Nierenerkrankung das Urinvolumen direkt beeinflussen, indem die Konzentrationsfähigkeit der Niere durch die tubuläre Schädigung herabgesetzt wird. Andererseits könnte das Urinvolumen indirekt vom Fortschreiten der Nierenerkrankung beeinflusst werden, indem der Durst erhöht wird. Hebert et al. favorisierten in ihrer Veröffentlichung die erste Hypothese. Sie fanden bei ihren Patienten mit den größten Urinvolumen/24h einen hypotonen

Urin, signifikant verringerte Serumnatrium- und erhöhte Blutdruckwerte. Für die zweite Hypothese würden erhöhte Natriumwerte im Serum, Isosthenurie und niedriger Blutdruck sprechen. Diese Thesen konnten in der vorliegenden Studie nicht verfolgt werden, da die Werte für die Urinosmolalität nicht erhoben wurden.

In Tierversuchen wurden durch eine strenge Restriktion der Flüssigkeitsaufnahme die ADH – Spiegel gesteigert, was eine glomeruläre Hyperfiltration induzierte (Hebert et al. 2003).

Die Flüssigkeitsaufnahme wurde von Stefanski et al. als wichtige Determinante der Progression von Nierenerkrankungen bezeichnet (Stefanski et al. 1997). Dies führten sie auf die Ergebnisse von Bouby et al zurück (Bouby et al. 1990). Es handelte sich um eine Untersuchung der Nierenfunktion an 5/6 nephrektomierten Ratten. Eine hohe Flüssigkeitsaufnahme führte zu einer Senkung der Urinkonzentration und des Vasopressinspiegels im Blut. Sie reduzierte eine Proteinurie, senkte den Blutdruck, verringerte die Hypertrophie und die Glomerulosklerose. Dadurch wurde die Niere entlastet und die Progression der chronischen Nierenerkrankung gehemmt. Als Ursache für diesen Effekt vermuteten die Autoren eine geringere Urinkonzentration in den Tubuli im Sinne einer Entlastung (Bouby et al. 1990).

Bouby et al. beschrieben in einer späteren Studie den Einfluss der Urinkonzentrationsfähigkeit auf die GFR (Bouby et al. 1996). Die GFR zeigte eine positive Korrelation zur Urinosmolalität (und somit auch zur verminderten Urinausscheidung). Ursächlich wurde davon ausgegangen, dass die vermehrte Reabsorption von Harnstoff, verstärkt durch eine erhöhte Vasopressinausschüttung, den Harnkonzentrierungsmechanismus verstärkt. Dadurch wird die GFR indirekt über die Veränderung der tubulären Zusammensetzung des Urins an der Macula densa verstärkt (Bouby et al. 1996). Andererseits wurde eingeräumt, dass eine chronisch erhöhte GFR auch negative Aspekte mit sich bringt. Die Hyperfiltration beschleunigt das glomeruläre Altern und kann deshalb zu einer Progression der Niereninsuffizienz führen. Dies wurde als mögliche Erklärung herangezogen, dass die niedrigere Vasopressinkonzentration und Urinkonzentrationsaktivität, welche von einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme induziert wird, die Progression von chronischen Nierenerkrankungen wesentlich besser hemmt, als es die Reduktion der Proteinaufnahme bewirkt.

Gellai et al. haben in einer Studie mit einer einmaligen Vasopressingabe in physiologischer Konzentration an Ratten keine oder nur geringe Änderungen der

GFR feststellen können (Gellai et al. 1984). Eine mehrmalige Vasopressingabe über 10 Tage, ebenfalls in physiologischer Dosis, hatte bei den Ratten eine reversible Erhöhung der GFR hervorgerufen. Durch das erhöhte Flüssigkeitsvolumen im Körper stieg die GFR um bis zu 55% an. Somit zeigte sich, dass Vasopressin einen positiven Einfluss auf die renale Funktion ausübt.

Die verminderte Anpassungsfähigkeit der insuffizienten Niere an unterschiedliche Volumenbelastungen führt bei zu geringer Flüssigkeitszufuhr zur Exsikkose und bei hoher Flüssigkeitszufuhr zu einer Überwässerung. Dabei ist die Konzentrationsfähigkeit der Niere frühzeitiger als die Verdünnungsfähigkeit gestört (Köhler 1998).

Mandelbaum sprach sich im Bezug auf die verstärkte Wasserretention bei chronisch Nierenkranken für eine Trinkmenge von 2-3 l/Tag und einer gleichzeitigen Gabe eines Diuretikums aus (Mandelbaum 1998).

Olbricht empfahl ebenfalls eine Flüssigkeitsaufnahme von 2-3l pro Tag unter Kontrolle des Körpergewichtes (Olbricht 1997).

Nach Meinung mehrerer Autoren sollte bei Gesunden oder chronisch Nierenkranken der Durst die Menge der Flüssigkeitszufuhr bestimmen. So können Hyper- oder Dehydratation vermieden und die Progression der Niereninsuffizienz verlangsamt werden (Hebert et al. 2003, Kopple 1997, Stricker 1991).

Die Regel:

- Flüssigkeitszufuhr = 500ml + Urinvolumen vom Vortag

wird von mehreren Autoren für chronisch Niereninsuffiziente als richtig erachtet (Lohr und Keppler 2000, Köhler 1998, Kopple 1997).

Durst ist definiert als eine bewusste Wahrnehmung eines Bedürfnisses nach Wasser und des Wunsches zu trinken (Robertson 1991). Die osmotische Schwelle für Durst liegt bei einer Plasmaosmolalität von ca. 294 mOsm/kg H₂O. Die Dehydratation beginnt bei einer Plasmaosmolalität von ca. 302 mOsm/kg H₂O (Valtin und Gorman 2002). Nach der sog. 8 x 8 – Regel sollte man aber mehr Flüssigkeit zu sich nehmen, als durch den Durst geleitet, da sich eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme präventiv auf die Nierenfunktion auswirken soll. Valtin und Gorman führten eine Studie durch, in der sie nach wissenschaftlichen Beweisen suchten, welche die Empfehlung achtmal täglich 8-oz Wasser zu trinken, bestätigen (Valtin und Gorman 2002). Das

Gesamtvolumen beträgt etwa 1893 ml. Als Ergebnis dieser Untersuchung konnten sie jedoch keinen wissenschaftlichen Beweis dafür finden, dass eine Aufnahme einer solchen Flüssigkeitsmenge notwendig und von Vorteil wäre. Sie fanden aber auch keinen wissenschaftlichen Beweis dafür, dass weniger als 1900 ml Flüssigkeit pro Tag getrunken werden sollte. Vorteile einer erhöhten Flüssigkeitszufuhr könnten eine Senkung des Risikos von Harnwegsinfektionen, der Inzidenz von Blasenkrebs (Michaud et al. 1999) und kolorektalem Karzinom sein.

Das osmoregulatorische System sorgt über den Vasopressinhaushalt und den Durst für eine ausgeglichene Wasserbilanz (Valtin und Gorman 2002). Auch Phillips et al. sprachen sich dafür aus, dass ältere Menschen und Niereninsuffiziente soviel Flüssigkeit aufnehmen sollten, wie durch ihren Durst induziert wird. Allerdings zeichnen sich ältere Patienten durch eine reduzierte Homöostasekapazität der Körperflüssigkeit aus, so dass sie schneller in eine Hyper- oder viel öfter in eine Dehydratationsphase gelangen können. Ursache hierfür ist bei älteren oder nierenkranken Menschen eine reduzierte Urinkonzentrierungsfähigkeit, ausgelöst durch eine reduzierte Reaktionsfähigkeit der Niere gegenüber dem verstärkt sezernierten AVP aus der Hypophyse. Phillips et al. konnten in dieser Zielgruppe ein reduziertes Durstgefühl feststellen, was auf die gleichen Ursachen zurückgeführt wurde (Phillips et al. 1991).

Die Frage nach den Auswirkungen einer Dehydratation auf die GFR wurde in einer Studie untersucht, welche 1944 veröffentlicht wurde. Diese Studie ist ethisch jedoch mindestens fragwürdig und daher nicht ohne weiteres überprüfbar oder gar wiederholbar. Die Probanden nahmen hier für einen Zeitraum von bis zu 108 h keine Flüssigkeit auf. Während dieser starken Dehydratation kam es zu keiner oder nur sehr geringen Absenkung der glomerulären Filtrationsrate und zu einer durchschnittlichen Abnahme des Körpergewichtes um 7%. Daraus wurde geschlossen, dass eine stark reduzierte Flüssigkeitsaufnahme die Nierenfunktion bei gesunden Probanden nur wenig beeinträchtigt (Mc Cance 1944).

Den Einfluss des Hydratationsstatus auf die Nierenfunktion untersuchten auch Anastasio et al. an gesunden Probanden (Anastasio 2001). Die GFR war bei den Probanden, die weniger Flüssigkeit (0,5 ml/kg KG/30 min) zu sich genommen hatten über 20 ml/min größer, als bei Personen mit hohem Hydratationsstatus (4 ml/kg KG/30 min). Es bestand hierbei eine inverse Beziehung zwischen der

Flüssigkeitsaufnahme und glomerulärer Filtrationsrate, welche in früheren Studien in Rattenversuchen nachgewiesen wurde. Weiterhin berichtete er, dass nach einer definierten Eiweißmahlzeit ein Anstieg der GFR nur bei Patienten mit hohem Hydratationsstatus beobachtet wurde. Den fehlenden GFR Anstieg bei niedrigem Hydratationszustand begründete der Autor durch das Fehlen der normalen renalen Reserve dieser Patienten. Er beschrieb, dass beide, die Hydratation und die Proteinaufnahme, signifikante Determinanten für die GFR sind.

In einer weiteren Studie wurde andererseits der positive Einfluss einer höheren Flüssigkeitsaufnahme auf die Nierenfunktion nachgewiesen. Bei Probanden mit hoher Flüssigkeitsaufnahme (4,55 l/24h) wurde nach einem 25 km Marsch eine deutlich geringere Proteinurie, Albuminurie und Hämaturie festgestellt, als bei Probanden, welche weniger Flüssigkeit (3,44 l/24h, vom Durst bestimmt) zu sich genommen hatten (Krämer et al. 2002). Damit konnte auch bestätigt werden, dass physischer Stress die Nierenfunktion beeinträchtigt, indem er eine Albuminurie und eine Verringerung der glomerulären Filtrationsrate hervorruft. Als Ursache hierfür gaben Krämer et al. Myoglobulinurie und Rhabdomyolyse an.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten anhand ihres durchschnittlichen Urinvolumens/24h im basalen Zeitraum in vier Gruppen eingeteilt (siehe Kapitel 3.7.3.). Innerhalb der einzelnen Gruppen wurde die durchschnittliche Kreatininclearance bestimmt und das durchschnittliche Stadium der Niereninsuffizienz nach K/DOQI ermittelt. Die gleiche Einteilung und Ermittlung der Stadien nach K/DOQI wurde auch mit den Folgewerten vorgenommen.

Die Gruppe der Patienten mit einer Urinmenge < 1000ml/24h bestand im basalen Erhebungszeitraum aus 3 Patienten, welche in das Stadium 1 der Niereninsuffizienz nach K/DOQI eingeteilt werden konnten (durchschnittliche Kreatininclearance= $90,4 \pm 28,0$ ml/min/1,73m²). In der Folgezeit wies kein Patient eine solch geringe Menge des Sammelurins/24h auf.

In die Gruppe mit 1001 bis 2000 ml Sammelurin/24h konnten im basalen Zeitraum 32 Patienten und im follow up 20 Patienten eingeteilt werden. Basal hatten die Patienten in dieser Gruppe eine durchschnittliche Kreatininclearance von $88,5 \pm 39,8$ ml/min/1,73m², d.h. Stadium 2 nach K/DOQI. Im follow up stieg die durchschnittliche

Kreatinin-clearance auf ein Niveau, welches die Patienten dieser Gruppe in Stadium 1 nach K/DOQI klassifizierte ($106,0 \pm 39,2$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$).

Die Gruppe mit 2001 bis 3000 ml Sammelurin/24h bestand im Basiszeitraum aus 23 Patienten und im follow up aus 17 Patienten. In beiden Zeiträumen konnten die zu dieser Gruppe gehörigen Patienten dem Stadium 2 nach K/DOQI zugeteilt werden. (durchschnittliche Kreatinin-clearance= $71,3 \pm 40,0$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (basal), $67,3 \pm 62,4$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (follow up))

In die Gruppe der Patienten mit > 3000 ml Sammelurin/24h waren im basalen Zeitraum 6 und im follow up 9 Patienten eingeteilt. Sie konnten basal dem Stadium 3 (durchschnittliche Kreatinin-clearance= $56,0 \pm 28,2$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) und im follow up dem Stadium 2 (durchschnittliche Kreatinin-clearance= $66,7 \pm 36,2$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) nach K/DOQI zugeteilt werden. Daraus konnte geschlossen werden, dass eine Trinkmenge, die zu einem 24h – Urinvolumen von 1001 bis 2000 bzw. > 3000 ml/24h führt, einen positiven Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz ausübt. Allerdings wurden die gleichen Patienten nicht zwingend im Basiszeitraum und im follow up in die gleichen Gruppen eingeteilt. Daher ist eine Betrachtung der einzelnen Patienten sinnvoll.

Von den drei Patienten, mit einer Urinausscheidung ≤ 1000 ml/24h wechselten zwei im follow up in die Gruppe mit einer Urinmenge von 1001 bis 2000 ml/24h. Deren durchschnittliche Kreatininausscheidung veränderte sich wenig, sodass diese Patienten sowohl basal als auch im follow up in das Stadium 1 bzw. 2 der Niereninsuffizienz eingeteilt werden konnten. Es wurde geschlossen, dass eine Flüssigkeitsaufnahme, welche zu einem Urinvolumen > 1000 ml/24h und < 2000 ml/24h führt, einen positiven Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz ausübt. Von dem dritten Patienten lagen die Werte zur Beurteilung dieses Sachverhaltes nicht vor.

Aus der Gruppe der Patienten mit einem durchschnittlichen Ausgangsurinvolumen von 1001 bis 2000 ml/24h, hatten sechs (18,8%) im follow up eine Urinausscheidung von durchschnittlich 2001 bis 3000 ml/24h. Die Kreatinin-clearance dieser Patienten wies nur geringe Änderungen auf. Die Aufnahme von Flüssigkeit, welche zu diesem Urinvolumen führt, hat demnach gleichfalls einen positiven Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz.

Zwei Patienten, welche im Basiszeitraum eine Ausscheidung > 3000 ml Urin/24h aufwiesen, reduzierten im Folgezeitraum die Urinausscheidung auf 2001 bis

3000 ml/24h. Die Kreatininclearance und damit das Stadium der Niereninsuffizienz nach K/DOQI änderten sich nur unwesentlich.

Im Gegensatz dazu konnte eine Abnahme der Kreatininclearance bei 4 der 6 Patienten festgestellt werden, welche basal 2001 bis 3000 ml/24h und im follow up > 3000 ml Urin pro 24h ausschieden. Damit wurde bestätigt, dass eine hohe Flüssigkeitsaufnahme eher einen negativen Einfluss auf die Progression der Nierenerkrankung ausübt.

Aus diesen Ergebnissen ließ sich ableiten, dass eine Flüssigkeitsaufnahme, welche zu einem Urinvolumen > 1000 und < 3000 ml/24h führt, die Progression der Niereninsuffizienz verlangsamt und eine Flüssigkeitsaufnahme, welche zu einem Urinvolumen > 3000 ml/24h führt, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz sogar verstärkt.

Um diese Befunde zu prüfen, wurde eine Analyse nach Kaplan-Meier mit der Frage durchgeführt, ob und nach welchem Zeitraum es zu einem Anstieg des Serumkreatinin ≥ 30 bzw. $\geq 50\%$ gegenüber dem Anfangswert kommt. Anschließend wurden die Patienten mit Hilfe des Median bzw. dem $\alpha = 0,33$ und $\alpha = 0,67$ Quantil des Urinvolumens in zwei bzw. drei gleich große Gruppen eingeteilt, um einen Zusammenhang zwischen dem Urinvolumen/24h und der Progression der chronischen Nierenerkrankung darzustellen.

Es wurde festgestellt, dass bei Patienten mit höherem Urinvolumen/24h, die Wahrscheinlichkeit eines Anstiegs des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ zu einem früheren Zeitpunkt größer ist, als bei Patienten mit einem geringeren Urinvolumen. Diese Feststellung wurde bestärkt durch die errechneten Signifikanzen. Die deutlichste Signifikanz errechnete sich im Vergleich der Patientengruppen 1 (< 1808,3 ml Sammelurin/24h) und 3 (> 2352,8 ml Sammelurin/24h) mit $p = 0,0386$. Patienten mit einem höheren Urinvolumen/24h zeigten eine signifikante Erhöhung der Kreatininkonzentration im Serum.

Eine verminderte Anzahl an funktionsfähigen Nephronen hat einen Anstieg des intraglomerulären Drucks und eine glomeruläre Hypertrophie der restlichen Nephrone zur Folge. Durch die Hypertonie und Hypertrophie entstehen über mehrere Mechanismen weitere Schäden an den Glomeruli. Beispielsweise werden vermehrt Zytokine freigesetzt und dadurch mehr Angiotensin II gebildet, welches

vasokonstriktorisches und proliferationsförderndes wirkt. Aufgrund dessen ist besonderes Augenmerk auf den Blutdruck zu lenken (Boschmann 2003, Mandelbaum 1998).

Fehlerquellen bei der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die Ableitung der oralen Flüssigkeitsaufnahme aus der Urinausscheidungsmenge/24h bei chronisch nierenkranken Patienten war nicht eindeutig möglich. Es ist allgemein bekannt, dass ein gesunder Mensch, welcher viel trinkt, unter normalen Bedingungen auch viel Flüssigkeit ausscheidet. Liegt jedoch ein Defekt der Konzentrationsfähigkeit der Niere vor, so wird eine höhere Menge an Flüssigkeit ausgeschieden, als unter intakter Harnkonzentrierung. Der erhöhte Flüssigkeitsverlust wird anschließend infolge eines Durstgefühls ausgeglichen. Das Absinken der Urinosmolalität ist ein Hinweis auf einen Defekt der Konzentrationsfähigkeit der Niere. In der vorliegenden Studie wurden die Daten zur Urinosmolalität nicht erhoben.

Zur Kontrolle der Nierenfunktion kann eine Einschätzung der glomerulären Filtrationsleistung über den Serumkreatininwert vorgenommen werden (Mandelbaum 1998). In dieser Studie wurde die GFR mit der Kreatininclearance gleichgesetzt (Vergleiche: Medmix online 2006), welche hier Durchschnittswerte von ca. 21 bis 166 ml/min/1,73m² erreichte. Bei einer GFR zwischen 50 und 120 ml/min liegt jedoch ein sog. kreatininblinder Bereich vor, da die Serumkreatininkonzentration erst ab einem 50%-igen Abfall der GFR ansteigt (Keller 2002). Daher ist eine Einschätzung der Nierenfunktion anhand des Serumkreatininwertes nicht in jedem Fall verlässlich (Wallner 2000).

Die Zuverlässigkeit der Messung des Urinvolumens/24h kann angezweifelt werden, da diese durch den Patienten selbst durchgeführt wurde, wodurch Messfehler unbemerkt blieben. Genauere Ergebnisse könnten durch die Verwendung von Katheterurin erreicht werden (Walser 1990). Außerdem ist die Kreatininausscheidung abhängig von der Ernährung des Patienten. So wurde bei gesunden Menschen ein zeitweiliger Anstieg der GFR festgestellt, wenn diese eine eiweißreiche Mahlzeit zu sich nahmen. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung konnte dieser Effekt in einigen Studien belegt, in anderen allerdings auch widerlegt werden (Walser 1990). Über die Diät bzw. die Ernährung der teilnehmenden Patienten lagen in der

vorliegenden Studie keine Informationen vor. Daher konnten Messfehler aufgrund dieses Zusammenhangs nicht ausgeschlossen werden.

Eine andere Fehlerquelle bei der Ableitung des Stadiums der Niereninsuffizienz von der Kreatininclearance im Zusammenhang mit dem Urinvolumen war, dass bei einem niedrigen Urinfluss mehr Kreatinin anteilig reabsorbiert wird und dadurch die Kreatininclearance sinkt. Im Gegenzug dazu steigt die Kreatininclearance bei hohem Urinfluss durch die gesteigerte Filtration von Kreatinin (Bouby et al. 1986).

Ein weiterer Einflussfaktor auf das Urinvolumen ist das ANP (McFarlane et al. 2003). Wird es vermehrt in den Kreislauf eingebracht, so steigen das Urinvolumen und die Natriumsekretion signifikant an. Dies gilt auch für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (Jin et al. 1992). Allerdings kann das ANP bei stark geschädigten Nieren nicht mehr vollständig wirksam werden, da Rezeptoren durch strukturelle Veränderungen zerstört sind. Es kommt deshalb nur zu einem geringen Anstieg des Urinvolumens. Dieser Umstand bedingt, dass der Zusammenhang zwischen ANP und Urinvolumen bzw. Natriumausscheidung bei Patienten mit stark geschädigten Nieren nicht so deutlich ist, wie bei Patienten, deren Nieren weniger stark geschädigt sind (Burnier et al. 1989).

Rutherford et al. wiesen 1977 nach, dass die Nephronenfunktion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung konstant abnimmt. Andere Publikationen beschrieben die Progression der chronischen Nierenerkrankung als exponentiell (Rutherford et al. 1977).

Laut Walser und Ward gibt es einen signifikant korrelierenden Zusammenhang zwischen der Glukokortikoidproduktion und der Progressionsrate der chronischen Nierenerkrankungen. Je mehr Glukokortikoid produziert wird, umso schneller schreitet die chronische Nierenerkrankung voran (Walser und Ward 1988).

Das Urinvolumen der Patienten variiert nach den Erkenntnissen von Walser in Abhängigkeit von dem Geschlecht und Alter.

Eine wichtige Rolle bei der Progression der chronischen Nierenerkrankungen spielt die medikamentöse Therapie der Patienten. Viele Patienten reagieren mit einer Verlangsamung der Progression, andere Patienten wiederum lassen eine Wirksamkeit der Therapie nicht erkennen (Walser 1990). Aus diesem Grund war eine genaue Beurteilung der Patienten im Hinblick auf das Fortschreiten ihrer Erkrankung und der Einflussfaktoren auf die Progression sehr schwierig.

5.3. Einfluss des Blutdrucks auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Einer der wesentlichsten Faktoren, die für das Fortschreiten der Niereninsuffizienz verantwortlich sind, ist die arterielle Hypertonie (Wallner 2006). Der systemische Blutdruck im Allgemeinen spielt für die Progression von Nierenerkrankungen eine bedeutende Rolle (Sieberth 2000). Die Niere hat unter anderem über die Ausschüttung von Renin und die Aktivierung von Angiotensin II und Aldosteron einen Einfluss auf die Regulation des Blutdrucks (Wallner 2006). Diese Regulationsmöglichkeiten verringern sich mit dem Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung (Lang und Fromm 2000).

Die als MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Studie bekannte Untersuchung wurde unter strikter Blutdruckkontrolle durchgeführt und ergab u. a., dass ein hoher Blutdruck einen schnelleren Rückgang der GFR zur Folge hat (Hunsicker et al. 1997). Damit wurde der negative Einfluss eines erhöhten systemischen Blutdrucks auf die Progression der Niereninsuffizienz gesichert. Bestätigungen dieser Befunde sind in der Literatur vielfach zu finden (Geiger 2003, Bickel et al. 2002, Lang 1998, Stefanski et al. 1997, Maschio et al. 1992). Die Untersuchung der Langzeit-follow up Daten der MDRD Studie ergab eine Senkung des Risikos des Erreichens der terminalen Niereninsuffizienz um 32% bei den Patienten, welche einen niedrigeren Zielblutdruck (125/75 mmHg) aufwiesen (Sarnak et al. 2005).

Länger andauernde Hypertonie hat Schäden an den renalen Arteriolen und Glomeruli zur Folge, welche zur Nephrosklerose führen (Lang 1998). Auch Maschio et al. sehen die Hypertonie als eine Ursache für Nierenschäden an. Ein erhöhter systemischer sowie intraglomerulärer Druck resultiert in einem Syndrom von progressiver Azotämie, Proteinurie und extensivem glomerulären Schaden. Durch die hohe Inzidenz von vaskulärer Sklerose bei vielen Formen der Nierenerkrankung weisen Maschio et al. darauf hin, dass der hohe Blutdruck diese Folgen verursacht und die Niereninsuffizienz weiter verschlechtert (Maschio et al. 1992).

Es wird die konsequente Einstellung eines Zielblutdruckwertes < 130/80 mmHg gefordert, um die Progression der chronischen Niereninsuffizienz zu verzögern (Hetzl 2003). Daher sollte die Behandlung mit Antihypertensiva wesentlich zur Verringerung der glomerulären und der vaskulären Sklerose beitragen (Sarnak et al. 2005, Brenner 1994, Klahr et al. 1994).

In einer Studie mit Ratten wurde die positive Wirkung von ACE-Hemmern auf die Progression der Nierenerkrankung bestätigt. Es konnten eine Senkung des Blutdrucks, des intraglomerulären Drucks und eine Verringerung der Proteinurie festgestellt werden. Die Progression der Nierenerkrankung wurde mit ACE-Hemmern nachweislich verlangsamt (Wallner 2006, Maschio et al. 1992).

Vasopressin führt durch verschiedene Stimuli zu erhöhter Wasserretention, Permeabilitätssteigerung in den distalen Tubuli und Sammelrohren sowie zu verstärkter Harnkonzentrierung. Dadurch erhöht Vasopressin den systemischen Blutdruck. Dieses Hormon wurde in Versuchen an nierenkranken Tieren in erhöhter Konzentration nachgewiesen und trug so zur Nierenschädigung bei. In einer von Okada et al. veröffentlichten Studie sollte der Einfluss von Vasopressin-Antagonisten auf die Progression von Nierenerkrankungen untersucht werden. Resultierend zeigte sich, dass die Gabe von V_1 und V_2 -Antagonisten den Blutdruck der untersuchten Ratten signifikant senkte. Zudem wurde die Urinmenge/24h erhöht, und die Proteinurie reduziert. Die kombinierte Gabe von V_1 und V_2 -Antagonisten hat nach der Studie von Okada et al. einen therapeutischen Effekt auf die Verlangsamung der Progression der chronischen Niereninsuffizienz (Okada et al. 1994).

Um die Frage nach dem Einfluss des Blutdrucks auf die Progression der Niereninsuffizienz in dieser Arbeit zu klären, wurde aus den Blutdruckwerten der beiden Erfassungsperioden jeweils ein Mittelwert gebildet. Aus dem Vergleich der Mittelwerte in Tabelle 9 ist ersichtlich, dass der systemische Sprechstundenblutdruck sich von 141/89 mmHg in der basalen Messung zu 134/81 mmHg im follow up verringert hat. Diese Veränderung war allerdings nicht signifikant. Der T-Test zwischen dem MAD basal und im follow up ergab eine Signifikanz von $p = 0,124$.

Eine 24h-Langzeitmessung der Blutdruckwerte ergab genauere Werte, als eine Gelegenheitsmessung und ist wesentlich aussagekräftiger als der Praxis-Blutdruck (Wallner 2006, Jerassek 2005, Jacob et al. 2004, Mandelbaum 1998).

Die tendenziellen Unterschiede des Sprechstundenblutdrucks in der vorliegenden Studie waren mit einer recht hohen Wahrscheinlichkeit auf die medikamentöse Therapie der Patienten zurückzuführen. Die Abweichungen zwischen den systolischen Mittelwerten der basalen Langzeitblutdruckmessung und den Mittelwerten im follow up waren nicht signifikant ($p = 0,309$). Allerdings war die Anzahl

von 24 Patienten, bei welchen in beiden Erfassungsperioden eine 24h Blutdruckmessung erfolgte, gering und die Aussagekraft damit eingeschränkt.

Es wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den basalen und follow up Werten des MAD und der Kreatininclearance berechnet. Hierbei bildeten sich keine signifikanten Korrelationen heraus.

Aus der Differenz zwischen dem basalen und follow up MAD und der Differenz der Kreatininclearance wurde ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,14 mit $p=0,331$ berechnet. Somit lag keine signifikante lineare Korrelation zwischen der Änderung der Kreatininclearance und der Änderung des MAD der Patienten vor. Ein ähnliches Bild zeigte sich nach der Berechnung der Korrelationskoeffizienten aus der Differenz zwischen den basalen und den Folgewerten des 24h-Blutdrucks und der Differenz der Kreatininclearance. Auch hier fand sich keine signifikante Korrelation. Die errechneten Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 10, im Kapitel 4.4. zusammengefasst.

Tendenziell war zu erkennen, dass ein höherer Ausgangsblutdruck zu einer Abnahme der Kreatininclearance im Verlauf führte.

Somit konnte die vorliegende Studie die in der Literatur vertretene Meinung nicht direkt bestätigen, aber auch nicht eindeutig widerlegen. Der Blutdruck ist fraglos ein sehr wichtiger, aber nicht der alleinige Einflussfaktor auf die Progression der Niereninsuffizienz. Die Behandlung einer Hypertonie hat positive Auswirkungen auf den Verlauf von Nierenerkrankungen.

5.4. Einfluss des Natrium im Sammelurin auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Natrium ist die wichtigste osmotisch aktive Substanz des Extrazellularraumes. Aus diesem Grund müssen Veränderungen der Natriumkonzentration immer im Zusammenhang mit dem Volumenhaushalt beurteilt werden. Der Natriumbestand des Körpers wird durch die Nieren als Ausscheidungsorgan und Wirkort natriuretischer und natriumretinierender Hormone reguliert (Keller 2002). Dennoch gibt es weltweit regionale Unterschiede bezüglich der Aufnahme von Kochsalz bzw. Natrium. Beispielsweise beträgt die NaCl-Aufnahme 2004 in Großbritannien durchschnittlich 9g/d (Khaw et al. 2004) und 1985 lag der durchschnittliche Kochsalzkonsum in Deutschland bei ca. 10 g/d und erreichte Spitzenwerte bis zu 40 g/d (Ganten und Ritz 1985).

Eine erhöhte Kochsalzaufnahme führt zu einer vermehrten Wasserretention, was bei Patienten mit einer kochsalzsensitiven Hypertonie zu einem Anstieg des Blutdrucks führen kann (Falkenhein et al. 1997). Die Wirkung eines hohen Druckes im Gefäßsystem auf die Glomeruli und damit auf die Nierenfunktion und die Progression einer Niereninsuffizienz wurde im Kapitel 5.3. in dieser Arbeit bereits diskutiert. Daher sollten blutdrucksteigernde Faktoren, wie z.B. ein erhöhter Kochsalzkonsum von den Patienten vermieden werden. Die genauen Mechanismen, wie die Kochsalzrestriktion den Nierenschaden begrenzt, sind bis jetzt nicht geklärt. Die Meinungen und Forschungsergebnisse sind hier sehr heterogen.

Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung haben eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit der Niere, wodurch die Natriumausscheidung verringert ist. Wird weniger Natrium ausgeschieden, steigt der Natriumspiegel im Serum an. Es ist demnach sinnvoll, die Aufnahme von Natrium bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung zu verringern (Kopple 1997). Dem entgegen steht eine Studie, in der nierenkranke Patienten mit einem höheren Urinvolumen eine geringere Natriumkonzentration im Serum aufwiesen. Die erhöhte Urinausscheidung wurde zusammen mit einer niedrigeren Urinosmolalität und einem niedrigen Natriumgehalt im Serum festgestellt (Feinfeld et al. 1987). Es wurde geschlussfolgert, dass diese Patienten durch vermehrte Wasseraufnahme eine erniedrigte Natriumkonzentration im Serum besaßen und die Ursache nicht in einem Konzentrationsdefekt bestand (Hebert et al. 2003). Somit könnte bei einer normalen, durch den Durst bestimmten

Flüssigkeitsaufnahme (vergl. Kapitel 5. 2) und reduzierter NaCl-Aufnahme/24h, die Progression der chronischen Nierenerkrankung gehemmt werden.

Bestätigt wird eine solche Empfehlung durch das Ergebnis einer Studie an Ratten, bei der eine Restriktion der zugeführten Salzmenge präventiv auf die Progression einer chronischen Nierenerkrankung wirkte (Okada und Matsumoto 2004). Die Verringerung des Druckes in den Kapillaren der Glomeruli, bedingt durch einen geringeren Blutdruck, ist allerdings nicht der einzige positive Effekt einer reduzierten Kochsalzaufnahme. Eine protektive Wirkung wird ebenso durch eine Verhinderung der tubulären und glomerulären Hypertrophie, unabhängig vom Vorhandensein einer chronischen Nierenerkrankung, erreicht. In der Studie von Okada und Matsumoto verringerte die Reduzierung der aufgenommenen Salzmenge bei chronischer Niereninsuffizienz die tubuläre und glomeruläre Hypertrophie um ca. 10%. Da die glomeruläre Hypertrophie ein wichtiger Schritt in Richtung Glomerulusklerose ist, kann so die Progression verlangsamt werden. Zudem verringert eine geringere Salzaufnahme eine erhöhte Wandspannung der Gefäße und kann dadurch eine Proteinurie und systemischen Bluthochdruck vermeiden (Okada und Matsumoto 2004, Campese et al. 2002). Auch Wallner sieht in einem zu hohen Kochsalzkonsum eine Ursache für Hypertonie und damit für eine schnellere Progression von Nierenerkrankungen. In seiner Veröffentlichung wird ein täglicher NaCl-Konsum $\leq 5\text{g}$ empfohlen (Wallner 2006).

In der vorliegenden Studie wurde nicht die Salzaufnahme der Patienten gemessen, sondern deren Natriumausscheidung im Urin und die Natriumkonzentration im Serum. Aus der im Urin ausgeschiedenen Menge des Natrium wurde mit Hilfe der Formel von Schorr-Neufing auf die mit der Nahrung aufgenommene Menge geschlossen. Die Natriumausscheidung wird jedoch, wie auch die GFR, durch die Flüssigkeitsaufnahme und die Proteinaufnahme beeinflusst (Anastasio et al. 2001, Choukroun et al. 1997, Boer et al. 1988). Zudem ist diese Formel nur für Nierengesunde ausgelegt, sodass die Anwendung für chronisch Nierenkranke nicht zuverlässig ist. In der Studie von Anastasio et al. wurde nachgewiesen, dass die Natriumexkretion bei geringer Flüssigkeitsaufnahme signifikant geringer ist, als bei einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme. Nach einer proteinreichen Mahlzeit stieg die Natriumausscheidung der Patienten mit geringer Flüssigkeitsaufnahme signifikant an. Daraus wurde geschlussfolgert, dass eine hohe Flüssigkeitszufuhr beim Gesunden ohne vermehrte Proteinaufnahme zu einer erhöhten Natriurese führt (Anastasio et al.

2001). In welchem Umfang diese Ergebnisse und Schlussfolgerungen auf nierenkranke Patienten übertragbar sind, bleibt weiter unklar.

Um einen Zusammenhang zwischen der NaCl-Aufnahme und der Progression der Niereninsuffizienz zu überprüfen, wurde in der vorliegenden Studie getestet, ob und nach welchem Zeitraum die Serumkreatininkonzentration um ≥ 30 bzw. $\geq 50\%$ angestiegen war. Mit Hilfe der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier wurde festgestellt, dass Patienten mit einer hohen Salzaufnahme ($> 10,4$ g NaCl/24h) bzw. Natriumausscheidung im Urin mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einem späteren Zeitpunkt einen Anstieg des Kreatinin im Serum erfuhren, als die Patienten mit einer niedrigen NaCl-Aufnahme. Die Progression der Niereninsuffizienz verlief demnach bei Patienten mit einem höheren Salzkonsum bzw. Natriumausscheidung langsamer.

Patienten mit einer mittleren Kochsalzaufnahme ($> 10,4$ und $< 13,9$ g NaCl/24h) hatten die größte Wahrscheinlichkeit einer geringen Progression oder Stagnation der Nierenerkrankung. Die Signifikanz für einen $\geq 30\%$ -igen Anstieg des Kreatinin im Serum beim Vergleich der Patientengruppen 1 ($< 10,4$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und 2 ($> 10,4$ g aber $< 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) betrug $p = 0,1389$. Der Unterschied ist somit nicht signifikant.

Der Vergleich der Gruppen 1 ($< 10,4$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und 3 ($> 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und der Vergleich zwischen Gruppe 2 ($> 10,4$ g aber $< 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) und 3 ($> 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h) ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

In der Untersuchung für einen $\geq 50\%$ -igen Anstieg des Kreatinin im Serum wurden im Vergleich aller 3 Quantile ebenso keine signifikanten Unterschiede errechnet. Tendenziell ist die Wahrscheinlichkeit des Anstiegs von Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ bei den Patienten mit einer niedrigen NaCl-Aufnahme ($< 10,4$ g NaCl-Aufnahme in 24h) höher als bei den Patienten mit einer hohen NaCl-Aufnahme ($> 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h). Die tendenziell geringste Wahrscheinlichkeit des Anstiegs von Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ fand sich bei den Patienten mit einer mittleren NaCl-Aufnahme ($> 10,4$ g aber $< 13,9$ g NaCl-Aufnahme in 24h).

Es bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die in die Berechnung eingegangenen Werte auf Zufall oder Fehlern basieren. Ursächlich dafür könnte die geringe Patientenzahl sein, bei welchen das Ereignis „Steigerung des Kreatinin im

Serum ≥ 30 bzw. 50%“ eintrat. Dies waren in dieser Studie lediglich 20 bzw. 14 Patienten, welche in zwei bzw. drei Gruppen eingeteilt wurden.

Ein anderer Grund für die fehlende Signifikanz der Ergebnisse könnte in der Tatsache liegen, dass die Formel von Schorr-Neufing, nach welcher die tägliche NaCl-Aufnahme errechnet wurde, lediglich für Menschen mit gesunder Nierenfunktion gilt.

Die Ergebnisse gehen allerdings auch mit denen der Literatur konform. Einige Autoren gehen davon aus, dass Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine erhöhte Natriummenge über den Urin ausscheiden (Argent et al. 1990, Bricker et al. 1978, Danovitch et al. 1977, Kahn et al. 1972). Verschiedene Theorien versuchen dieses „Salzverlustphänomen“ zu erklären. Es wurde konstatiert, dass die Zerstörung der funktionierenden Nephrone die Kapazität der Natriumreabsorption verringert und/oder die osmotische Diurese verursacht einen Anstieg der Natriumausscheidung. Die „single – Nephron“ Theorie besagt, dass der Anstieg der glomerulären Filtration in den einzelnen Nephronen zu einer höheren Natriumkonzentration des Filtrats führt, welches ab den distalen Nephronabschnitten in einem geringeren Maße resorbiert wird. In der Studie von Danovitch et al. wurde festgestellt, dass die Natriumausscheidung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung lediglich durch die Salzaufnahme beeinflusst werden kann. Trotz verringerter Kochsalzaufnahme wurde bei chronisch Nierenkranken keine Veränderung der Nierenfunktion beobachtet, sondern das Salzverlustsyndrom als Langzeitanpassung an die physiologischen Veränderungen bei chronischer Nierenerkrankung angesehen, um die Natriumhomöostase bei fallender GFR konstant zu halten (Danovitch et al. 1977). Aber auch ein erhöhtes Durstgefühl aufgrund einer verringerten GFR kann zur Hyponatriämie führen. Wenn wenig Flüssigkeit ausgeschieden und viel getrunken wird, findet eine „Verdünnung“ der Natriumkonzentration im Serum statt (Robertson und Berl 1991).

In einer weiteren Studie mit 5/6 nephrektomierten Ratten beobachteten Sugiura et al., dass die Vasopressinkonzentration bei chronisch Nierenkranken ohne erhöhte Flüssigkeitszufuhr signifikant stieg. Die Natriumausscheidung verringerte sich, da Vasopressin zu einer Hypertrophie im dicken aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife und dadurch zu verstärkter NaCl-Reabsorption führt. AVP hebt die Harnstoffkonzentration im dicken aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife durch einen Anstieg der intrarenalen Harnstoffrückresorption an, was zu einer

Reduktion der NaCl-Konzentration in der Macula Densa führt. Die reduzierte NaCl-Konzentration unterdrückt das tubuloglomeruläre Feedback und erhöht die glomeruläre Filtrationsrate. Die Vasopressinkonzentration erwies sich als wichtiger Prediktor für die Progression der Nierenerkrankung. Eine geringere Natriumausscheidung setzt eine erhöhte Vasopressinkonzentration voraus (Drew et al. 1984), diese beeinflusst die chronische Nierenerkrankung und beschleunigt die Progression der chronischen Niereninsuffizienz (Sugiura et al. 1999).

Die Erhöhung der Konzentration von Vasopressin verursacht die vermehrte Bildung von Natriumkanälen in der Niere. Durch die so herbeigeführte gesteigerte Rückresorption von Natrium wird der Blutdruck erhöht (Nicco et al. 2003). Die Studie von Nicco et al. ergab, dass eine Veränderung des Verhältnisses zwischen Flüssigkeitsaufnahme und Vasopressinkonzentration eine signifikante Änderung der Anzahl der Natriumkanäle in der Niere zur Folge hat, während Änderungen des Verhältnisses Salzaufnahme zur Aldosteronsekretion keinen solchen Einfluss haben. Grundsätzlich ist also die Wirkung der NaCl-Aufnahme auf die GFR immer auch im Zusammenhang mit der Flüssigkeitsaufnahme zu betrachten.

Geht man davon aus, dass die Flüssigkeitsaufnahme der Patienten von deren Durst geleitet werden soll, so ist bei älteren Menschen besonderes Augenmerk auf den Natriumhaushalt zu lenken. Lindeman sieht einen Zusammenhag zwischen geringem Durstgefühl bei älteren Menschen und einem herabgesetzten Natriumkonservierungsvermögen mit der Aldosteronausscheidung und niedrigem Aldosteronspiegel im Blut. ANF ist bei älteren Patienten erhöht. Durch den natriuretischen Effekt und die zusätzliche Verringerung des Aldosterons und des Renins im Plasma wird das Natriumkonservierungsvermögen negativ beeinflusst (Lindeman 1993).

Die NaCl-Aufnahme als Einflussfaktor auf die Progression der Nierenerkrankung muss immer im Zusammenhang mit dem Blutdruck, der Flüssigkeitsaufnahme und dem Alter der Patienten betrachtet werden.

5.5. Einfluss des Proteins im Sammelurin auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

In der Literatur finden sich eindeutige Beweise, dass die Menge des mit dem Urin ausgeschiedenen Proteins einen wesentlichen Einfluss auf die Progression der Nierenerkrankung ausübt (Hunsicker et al. 1997, Hadj-Alssa et al. 1992, Klahr et al. 1983).

In der MDRD-Studie wurde die Proteinausscheidung im Urin als wichtigster Einflussfaktor auf die Progression der Nierenerkrankung herausgestellt (Hunsicker et al. 1997). Diese Ergebnisse wurden von vielen Autoren zitiert und durch Studien bestätigt (Geiger 2003, Stefanski et al. 1997, Klahr et al. 1994). Daraus abgeleitet wird eine proteinrestriktive Diät empfohlen. Es wird eine Proteinaufnahme von 0,8 – 1,0 g/kg Körpergewicht pro Tag empfohlen, da eine verminderte Proteinaufnahme mit der Nahrung zu einer reduzierten Proteinausscheidung über den Urin führt (Levey et al. 1999).

Eine eiweißreiche Diät forciert die Progression der Niereninsuffizienz. Kuhlmann et al. beschrieben die Vorgänge, welche zur Beschleunigung der Progression der Niereninsuffizienz durch die Proteinaufnahme führen. Aus einer Permeabilitätsstörung der Glomeruli resultiert eine vermehrte Filtration von Makromolekülen. Im tubulointerstitiellen Raum führen die Makromoleküle zu einer Initiierung von Entzündungsprozessen. Die Folgen dieser Entzündungsprozesse sind Fibrosierung und Vernarbung des Interstitiums, was zur Verschlechterung der Nierenfunktion beiträgt (Kuhlmann et al. 2003).

In anderen Studien wurde beobachtet, dass unter hoher Proteinzufuhr die Plasmavasopressinkonzentration anstieg. Dies kann zu den bekannten Folgen eines erhöhten Blutdrucks führen. Weiterhin kam es direkt durch die hohe Proteinzufuhr zu einer verstärkten Reabsorption freien Wassers, da größere Mengen von Harnstoff im Nierenmark konzentriert wurden, was zu einer weiteren Anregung der Harnkonzentrierung führte. Die verstärkte Reabsorption freien Wassers wirkte sich ebenfalls über einen erhöhten Blutdruck negativ auf die Nierenfunktion aus (Bankir und Kriz 1995).

Bei chronisch erhöhter Proteinzufuhr wurde ein Anstieg der Komponenten des RAAS beobachtet, welcher während des gesamten Versuchszeitraums persistierte. Unter restriktiver Proteinzufuhr hingegen sank die Konzentration von Renin und damit von

Angiotensin II deutlich. Da durch eine erhöhte Angiotensin II Konzentration das Wachstum renaler Zellen angeregt und die renale Hypertrophie induziert wurde, kann dieser Vorgang durch eine Proteinrestriktion verhindert werden (Stefanski et al. 1997).

Auch Hadj-Alssa et al. rieten zu einer Proteinrestriktion, da diese die Glomerulosklerose verlangsamt (Hadj-Alssa et al. 1992).

Zudem spielt bei der Proteinausscheidung mit dem Urin die Menge der aufgenommenen Flüssigkeit eine wichtige Rolle. Eine hohe Flüssigkeitsaufnahme führte z.B. bei 5/6 nephrektomierten Ratten zu einer signifikanten Reduzierung der Proteinausscheidung im Urin, was mit einer verminderten Urinkonzentrierung und niedrigem Vasopressinspiegel begründet wurde (Bouby et al. 1990).

Eine erhöhte Proteinaufnahme verursacht eine gesteigerte Konzentrationsaktivität der Niere. Daraus resultiert eine Nierenhypertrophie, die die Progression der Nierenerkrankung beschleunigt (Bankir et al. 1991). Die erhöhte Konzentrationsfähigkeit der Niere kann auch durch eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme oder zusätzliche Vasopressingabe verursacht werden, was ebenfalls eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach sich ziehen kann.

Hingegen wird durch eine proteinarme Ernährung die Konzentrationsfähigkeit der Niere reduziert (Bankir et al. 1991). Lang begründete die herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit der Niere unter proteinarmer Ernährung mit dem herabgesetzten Beitrag von Harnstoff zum Konzentrationsmechanismus (Lang 1998).

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung bestätigten die Meinung in der Literatur, da eine signifikante lineare Korrelation zwischen der Menge des ausgeschiedenen Proteins im Urin und der Kreatininclearance sowie mit dem Kreatiningehalt im Serum errechnet werden konnte. Steigt der Anteil von Proteinen im Sammelurin, steigt der Kreatiningehalt im Serum und die Kreatininclearance verringert sich. Die Korrelationskoeffizienten (r) mit den jeweiligen Signifikanzen (p) und der Anzahl der in die Berechnung eingegangen Patienten (n) sind in Tabelle 17 aufgeführt. Die grau unterlegten Zahlen geben ein signifikantes Ergebnis an.

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten, deren Signifikanz und die Anzahl der eingegangenen Wertepaare zwischen der Kreatininclearance, dem Kreatinin im Serum und dem Protein im Sammelurin.

		Kreatinin- clearance (basal)	Kreatinin- clearance (follow up)	Kreatinin im Serum (basal)	Kreatinin im Serum (follow up)
Protein im Sammelurin (basal)	r p n	-0,3904 0,0014 64	-0,3211 0,0230 50	0,5237 0,0000 64	0,3753 0,0067 51
Protein im Sammelurin (follow up)	r p n	-0,2789 0,0736 42	-0,3414 0,0289 41	0,4039 0,0080 42	0,5954 0,0000 42

Durch eine Proteinrestriktion kann über verschiedene Mechanismen die Progression der chronischen Nierenerkrankung verlangsamt werden (Aparicio et al. 1992).

5.6. Einfluss des Alters auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Nur im basalen Erhebungszeitraum dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Kreatininclearance festgestellt werden. Je älter die Patienten waren, umso geringer fiel die Kreatininclearance aus. Dieser Trend wurde allerdings im follow up nicht bestätigt. Eine mögliche Erklärung liegt in der Formel zur Berechnung der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault. In diese Formel geht das Alter des Patienten ein. Die Einbeziehung des Kreatinin im Sammelurin konnte den Zusammenhang zwischen Alter und dem Verlauf der Nierenerkrankung nicht herausstellen. Im Verlauf dieser Studie war kein direkter Einfluss des Alters auf die Progression der Nierenerkrankung nachweisbar. Gründe hierfür könnten die Altersstruktur der Patientenpopulation und die Verschiedenartigkeit der renalen Erkrankungen und Krankheitsstadien sein. Im basalen Zeitraum betrug das Alter der Patienten 17 bis 77 Jahre, das mittlere Alter betrug 51,1 Jahre, und es lagen die unterschiedlichsten Stadien verschiedener Nierenerkrankungen vor.

In dieser Studie war die Frage nach der Altersabhängigkeit des Urinvolumens von Bedeutung. Wie in Kapitel 4.6. geschildert wurde, schieden die Patienten aus der mittleren Altersgruppe (46 bis 59 Jahre) die größte Urinmenge/24h aus. In Kapitel 5.2. wurde gezeigt, dass eine Flüssigkeitsaufnahme, welche zu einem hohen Urinvolumen/24h führt, ein schnelleres Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung zur Folge hat. Die Daten sprechen für eine schnellere Progression der Niereninsuffizienz bei Patienten mit einem Alter ab der vierten Lebensdekade.

In der Literatur fanden sich Mitteilungen über eine Abhängigkeit der Progression der Niereninsuffizienz vom Alter der Patienten (Rahman et al. 2004). Rodriguez-Puyol beschrieb den Vorgang des Alterns der Niere, wobei sich die Nierenmasse mit zunehmendem Alter verringert, eine zunehmende Sklerosierung der Glomeruli und weitere morphologische Veränderungen auftreten (Tabelle18).

Tabelle 18: Morphologische Veränderungen in der alternden Niere (Rodriguez-Puyol 1998).

Makroskopische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzierte Größe und Gewicht der Nieren - Relative kortikale Atrophie
Veränderungen der Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> - Hyalinose der arteriellen Gefäßwände
Glomeruläre Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Steigende Anzahl der sklerosierten Glomeruli - Hypertrophie der verbleibenden Glomeruli - Erhöhte Dicke der basalen Membran - „Mesangial matrix expansion“
Tubuläre Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzierung der Anzahl der Tubuli - Atrophie des tubulären Epithelium - Tubuläre Dilatation - Erhöhung der Dicke der basalen Membran
Interstitielle Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Interstitielle Fibrose

Zudem beschrieb er einen Rückgang des renalen Blutflusses und einen Rückgang der GFR mit zunehmendem Alter. Das zunehmende Alter bezog sich auf die vierte bis fünfte Dekade des Lebens (Schaefer et al. 1994). Eine Abnahme der Kreatininclearance um ca 8 – 10 ml/min pro 10 Jahre wird in der Literatur als physiologisch beschrieben (Rodriguez-Puyol 1998).

Die morphologischen Veränderungen aufgrund des Alterns werden durch die kompensatorische Hypertrophie der Niere ausgeglichen. Da die Nieren jedoch nur in bestimmtem Maße in der Lage sind die fehlende Funktionalität zu kompensieren, sind die Reserven zur Kompensation der Schäden einer zusätzlichen nephrologischen Erkrankung um so geringer, je älter der Patient ist. Aufgrund des schlechteren Zustandes und der physiologisch bedingten schlechteren Funktion der Nieren im Alter, verläuft die Progression der Niereninsuffizienz bei älteren Patienten schneller, als bei jüngeren Patienten (Fine et al. 1993, Lindeman 1990).

Im Alter liegt eine verminderte Konzentrationsfähigkeit der Niere vor. Phillips et al. führten dies auf eine reduzierte Reaktion der älteren Nieren auf AVP zurück. Dabei ist die Konzentration des Hormons im Blutkreislauf nicht vermindert, sondern die Reaktion an den Rezeptoren der Niere ist beeinträchtigt (Phillips et al. 1991).

Ebenso haben ältere Patienten ein geringeres Durstgefühl, was zu einer Dehydratation führen kann (Phillips et al. 1991). Schon 1976 stellten Rowe et al. in einer Studie mit nierengesunden Probanden, welche über einen Zeitraum von 12h oral keine Flüssigkeit aufgenommen hatten, einen signifikanten Rückgang der Urinkonzentrierung bei einer Dehydrierung mit steigendem Alter fest. Die älteren Patienten mit dieser Dehydratation zeigten ein schnelleres Fortschreiten der Niereninsuffizienz (Rowe et al. 1976).

Bei älteren Patienten findet sich eine verringerte Konzentration von Aldosteron in Serum und Urin, was zu einem geringeren Natriumkonservierungsvermögen führt. In Versuchen mit niedriger Kochsalzaufnahme benötigten ältere Probanden die doppelte Zeit, um die Natriumausscheidung über die Niere an das reduzierte Angebot anzupassen, als jüngere Patienten (Lindeman 1993). Weiterhin wurde bei älteren Patienten ein erhöhter ANF-Spiegel festgestellt. Die verringerte Aldosteronkonzentration und der erhöhte ANF-Spiegel verstärken das Salzverlustphänomen. Der erhöhte ANF bewirkt dies durch die direkte natriuretische Wirkung und durch die Suppression der Renin- und Aldosteronsynthese (Lindeman 1993).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei älteren Patienten ein besonderes Augenmerk auf den Natriumhaushalt sowie auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gelenkt werden muss, um die Progression der Nierenerkrankung nicht zu beschleunigen.

5.7. Einfluss des Geschlechts auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

In dieser Studie konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Sammelurinmenge/24h, dem Natriumgehalt im Sammelurin, in der Kreatininclearance und des Kreatinin im Serum festgestellt werden. Die Mittelwerte der weiblichen Patienten für den 24h Sammelurin, Natrium im Sammelurin und Kreatininclearance lagen unter denen der männlichen Patienten, die Mittelwerte des Serumkreatinin dagegen darüber.

Der Unterschied der Kreatininclearance ist jedoch kritisch zu betrachten. Die Berechnung der Kreatininclearance erfolgte mit einem geschlechtsspezifischen Faktor im Nenner der Formel. Dieser Umstand allein erhöhte den Nenner im Falle einer weiblichen Patientin. Zudem ist das Gewicht einer weiblichen Patientin üblicherweise niedriger als das eines männlichen Patienten, was den Zähler in der Berechnung der Kreatininclearance der weiblichen Patienten verkleinert. Daraus ergab sich aus mathematischer Sicht ein niedrigeres Ergebnis für weibliche Patienten.

Im Verlauf nahm die Kreatininclearance der weiblichen Patienten ab. Die Kreatininclearance der männlichen Patienten stieg gegenüber den basalen Werten an, das Kreatinin im Serum nahm ab. Somit könnte man auf eine schnellere Progression der Niereninsuffizienz bei den weiblichen Patienten schließen. Der Anstieg der Kreatininclearance der Männer vom basalen Zeitraum zum follow up ist nicht signifikant. Der Abfall der Kreatininclearance der Frauen ist signifikant.

Die gleiche Berechnung wurde auch mit den Mittelwerten der Sammelurinmenge, des Kreatinin und Natrium im Serum durchgeführt. Hier ergab sich keine Signifikanz. Der durch die Betrachtung der Mittelwerte festgestellte Trend, dass die Niereninsuffizienz der weiblichen Patienten schneller fortschreitet, als die der männlichen Patienten, wurde durch den T-Test bestätigt. Aufgrund fehlender Werte und des geringen Anteils von weiblichen Patienten (30% der Patientenpopulation) konnten allerdings lediglich 15 Patientinnen in die Berechnung eingehen.

Bei einer Untersuchung mittels des T-Testes für unabhängige Stichproben wurde ein direkter statistischer Zusammenhang zwischen dem Urinvolumen und dem Geschlecht ausgeschlossen. Bezüglich des Natriumgehalts des Sammelurins wiesen

die weiblichen Patienten im Durchschnitt einen geringeren Wert als die männlichen Patienten auf. Somit bestand ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Patienten und der Progression der Niereninsuffizienz über den Einfluss der Natriummenge im Sammelurin. Im Ergebnis der Diskussion wird die Meinung vertreten, dass eine niedrige NaCl-Aufnahme/ Natriumausscheidung die Niereninsuffizienz beschleunigt.

Auch in der Literatur fanden sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Progression der Nierenerkrankung. Männer zeigten eine schnellere Progression als Frauen, was nicht weiter erläutert wurde (Klahr et al. 1994). Dies widerspricht der Feststellung einer signifikant abfallenden Kreatininclearance der weiblichen Patienten im Verlauf der vorliegenden Studie. Der Widerspruch ist möglicherweise auf die geringe Größe der Patientenpopulation zurückzuführen. Im follow up lagen die Daten von 17 weiblichen Patienten vor.

5.8. Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Antihypertensiva und Diuretika waren die in dieser Studienpopulation häufig verabreichten Medikamente. Tabelle 14 stellt dar, wie viele Patienten mit bestimmten Medikamentengruppen behandelt wurden, wobei auch Mehrfachpräparate zum Einsatz kamen und weitere Überschneidungen in der Tabelle nicht berücksichtigt wurden.

Die Untersuchung ausgewählter Werte in Abhängigkeit von der Gabe der Diuretika ließ den Trend erkennen, dass das durchschnittliche Urinvolumen/24h der 40 Patienten, welche Diuretika einnahmen, angestiegen war ($p = 0,087$).

Das Serumkreatinin der Patienten mit Diuretikatherapie stieg im Durchschnitt vom basalen Erfassungszeitraum zum follow up an ($p = 0,002$), die Kreatininclearance blieb jedoch wie das Natrium im Sammelurin nahezu konstant.

Patienten, mit einem höheren Urinvolumen/24h wiesen eine schnellere Progression der Nierenerkrankung auf. Jedoch ist der Zusammenhang mit der Diuretikatherapie fraglich, da diese oft erst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz eingesetzt wurde.

Die Kreatininclearance verbesserte sich nicht signifikant bei den Patienten, welche keine Diuretika einnahmen (20 Patienten). Das Serumkreatinin fiel bei ihnen im Verlauf ab ($p = 0,026$). Das Natrium im Sammelurin/24h blieb nahezu konstant. Das durchschnittliche Urinvolumen/24h stieg ebenfalls an ($p = 0,490$).

Die tendenzielle Erhöhung der Sammelurinmenge/24h der Patienten ohne Diuretikatherapie war auf Einflüsse wie zum Beispiel die Trinkmenge, das Krankheitsstadium oder die Art der Erkrankung zurückzuführen.

Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass die Gabe von Diuretika das durchschnittliche Urinvolumen/24h tendenziell erhöht, die Kreatininclearance jedoch nur wenig beeinflusst. Dies geht mit der Literatur konform.

Hebert et al. fanden ebenfalls heraus, dass das tägliche Urinvolumen signifikant durch die Gabe von Diuretika beeinflusst wird. Dabei kam es allerdings zu keiner signifikanten Änderung der GFR (Hebert et al., 2003). Keton und Morrison haben bei sieben nierenkranken Patienten gezeigt, dass eine hochdosierte Gabe von Furosemid das Urinvolumen/24h und die Natriumkonzentration im Sammelurin signifikant erhöhte. Die Kreatininclearance, der Blutdruck und die Urinosmolalität

blieben jedoch unverändert. Daraus wurde geschlossen, dass hochdosiertes Furosemid keinen Einfluss auf die intrinsische Nierenfunktion hat (Keton & Morrison 1981). Aber durch das erhöhte Urinvolumen/24h besteht unter Furosemidtherapie die Gefahr einer Hypovolämie, was die Nierenfunktion akut verschlechtern kann (Mandelbaum 1998). Als positiver Effekt der Gabe von Furosemid zeigte sich bei 5/6 nephrektomierten Ratten die Reduktion der Proteinausscheidung im Urin. Daraus ließ sich eine Tendenz zur Verbesserung der Nierenfunktion durch die Furosemidgabe ableiten. Durch das Furosemid konnte der Blutdruck gesenkt werden, was einen positiven Einfluss auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung hat (Yamauchi et al. 1997). Somit wurde ein Einfluss der Diuretika auf die Progression der Nierenerkrankung mehrfach belegt, welcher durch diese Studie zum Teil auch nachgewiesen werden konnte. Da die Patienten aber in unterschiedlichem Maße mit verschiedenen Diuretika und zusätzlich mit Antihypertensiva in unterschiedlicher Dosierung behandelt wurden und zudem verschiedene Stadien ihrer Nierenerkrankung aufwiesen, fiel der direkte Zusammenhang nicht klar aus. Das Ergebnis konnte durch viele Faktoren beeinflusst werden.

In der Literatur konnte für die ACE-Hemmer ein positiver Einfluss auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung nachgewiesen werden, welcher unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung besteht (Wallner 2006, Hetzel 2003). Die Proteinurie wird durch ACE-Hemmer signifikant verringert. Stefanski, Ritz und Amann stellten bei nephrektomierten Ratten eine Verringerung der Glomerulosklerose und eine Verkleinerung der Größe der Glomeruli im Verlauf der Therapie fest (Stefanski et al. 1997).

Calciumkanalblockern wird eine „kontrovers diskutierte“ positive Wirkung auf die GFR zugeschrieben. Demnach verhindern Calciumantagonisten eine Calciumüberlastung in den funktionierenden Nephronzellen und helfen so, die Nierenfunktion zu verbessern. Diese Calciumüberlastung entsteht aus der Hypertrophie der intakten, zahlenmäßig reduzierten Nephrone mit der daraus resultierenden verstärkten metabolischen Belastung (Stefanski et al. 1997, Schrier et al. 1988).

In der hiesigen Studie konnten die Einflüsse der blutdrucksenkenden Mittel außerhalb ihrer Hauptwirkung auf den systemischen Blutdruck nicht nachgewiesen werden. Es wurde eine große Auswahl Medikamente verwendet. Ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne antihypertensiver Therapie war nicht möglich. Fünf

Patienten (6,75%) wurden während der Studie ausschließlich mit ACE-Hemmern behandelt. Die von Stefanski et al. beschriebene Verringerung einer Proteinurie konnte mit den Daten der hiesigen Studie nicht bestätigt werden. Von den fünf ausschließlich mit ACE-Hemmern behandelten Patienten wiesen zwei basal eine Proteinurie auf, welche im follow up nicht mehr bestand. Zwei weitere Patienten wiesen erst im follow up eine Proteinurie auf. Beim fünften Patienten konnte nur eine leichte Verringerung der Proteinmenge im Sammelurin/24h im Verlauf festgestellt werden. Die Untersuchung weiterer Werte brachte ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse hervor. Die Kreatininclearance der Patienten welche ausschließlich mit ACE-Hemmern behandelt wurden, stieg im Mittel nur gering und nicht signifikant von 92,3 auf 95,6 ml/min/1,73m² an (p= 0,601). Der minimale Anstieg der Natriumkonzentration im Sammelurin und der Serumkreatininkonzentration waren ebenfalls nicht signifikant.

Eine Überprüfung des Einflusses der Calciumkanalblocker auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung konnte nicht durchgeführt werden, da es keine Patienten gab, welche ausschließlich mit Calciumantagonisten behandelt wurden.

6. Schlussfolgerung

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte die Menge der aufgenommenen Flüssigkeit durch den Patienten als eine signifikante Einflussgröße auf die Progression von chronischen Nierenerkrankungen herausgestellt werden. Mit Hilfe der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier wurde gezeigt, dass eine zu große Menge aufgenommener Flüssigkeit zu einem signifikant forcierten Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum führte. Nach den Ergebnissen dieser Studie wirkt sich die Aufnahme geringerer Flüssigkeitsmengen positiv auf das Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankungen aus. Bestätigt wurde diese Feststellung in der Literatur und durch die Ergebnisse der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer Diuretikatherapie und der Progression der Niereninsuffizienz. Im Ergebnis fand sich hier eine deutliche Erhöhung von Urinvolumen/24h und Kreatininkonzentration im Serum der Patienten, welche mit Diuretika behandelt wurden. Aufgrund der zu geringen Patientenanzahl können keine exakten Empfehlungen für eine bestimmte aufzunehmende Flüssigkeitsmenge gegeben werden. Tendenziell ist nach den Ergebnissen dieser Studie jedoch eine gemäßigte Flüssigkeitsaufnahme, die zu einem täglichen Urinvolumen > 1000 und < 2353 ml/24h führt, vorteilhaft für den Verlauf der chronischen Nierenerkrankung. Eine zu hohe Trinkmenge, die zu einer Urinausscheidung > 3000 ml/24h führt, kann sich negativ auf den Verlauf der Erkrankung auswirken. Der Patient sollte sich bezüglich seiner täglichen Flüssigkeitsaufnahme von seinem Durst leiten lassen.

Neben der Flüssigkeitsaufnahme gibt es weitere Einflussfaktoren auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung.

Diese Studie stellte eine signifikante lineare Korrelation zwischen der Menge des ausgeschiedenen Proteins im Urin und der Kreatininclearance sowie dem Kreatiningehalt im Serum dar. Mit zunehmender Proteinurie stieg der Kreatiningehalt im Serum an, die Kreatininclearance verringerte sich. Durch eine Proteinrestriktion in der Ernährung kann die Progression der chronischen Nierenerkrankung verlangsamt werden.

Der Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz war auch abhängig vom Alter des Patienten. Patienten über 60 Jahre wiesen die niedrigste Kreatininclearance auf. Die

Kreatininkonzentration im Serum der älteren Patienten war tendenziell (zum Teil auch signifikant) höher.

Die Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten über 60 Jahre im Studienverlauf könnte auf das verringerte Durstgefühl im Alter im Zusammenhang mit den Ergebnissen bezüglich der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge zurückgeführt werden. Um jedoch eine Dehydratation zu vermeiden, ist bei älteren Patienten vermehrt auf den Flüssigkeitshaushalt zu achten.

Die Untersuchung der Faktoren nephrologische Grunderkrankung, Blutdruck, Natrium im Sammelurin, Geschlecht und medikamentöse Behandlung ergab jeweils nur tendenzielle Zusammenhänge mit der Progression der chronischen Niereninsuffizienz.

Um über die tendenziell festgestellten Abhängigkeiten genauere Aussagen zu erhalten und die vorgenannten signifikanten Ergebnisse zu festigen, sollten weitere Studien mit einer größeren Patientenpopulation durchgeführt werden. Vorteilhaft für eine weiterreichende Analyse der Problematik wäre eine nach nephrologischer Grunderkrankung und Stadium der Nierenschädigung genauer definierte Patientenpopulation.

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Zusammenwirken von Durst und Osmorezeptoren-System bei der Freisetzung von ADH zum Ausgleich der Wasserbilanz, widergespiegelt in einer normalen Plasma- Osmolalität (Valtin und Schäfer 1995)	6
Abbildung 2: Volumen und Osmoregulation (Lohr und Bös 1998)	8
Abbildung 3: Grunderkrankungen, die zur Niereninsuffizienz führen können und deren Anteil an der Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz in Mitteleuropa (Olbricht 1997)	9
Abbildung 4: Verteilung der nephrologischen Grunderkrankungen	23
Abbildung 5: Einteilung der Patienten nach dem Urinvolumen/24h	26
Abbildung 6: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenzahl eingeteilt.....	29
Abbildung 7: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenzahl eingeteilt	30
Abbildung 8: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenzahl eingeteilt.....	31
Abbildung 9: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert, Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für das Urinvolumen/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenzahl eingeteilt.	32
Abbildung 10: Anstieg des Kreatinin im Serum um $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert, Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenzahl eingeteilt.	39

Abbildung 11: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 30\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.	40
Abbildung 12: Anstieg des Kreatinin im Serum um $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem Median der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 2 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.	41
Abbildung 13: Anstieg des Kreatinin im Serum $\geq 50\%$ gegenüber dem ersten Messwert. Die Population wurde nach dem $\alpha = 0,33$ und $0,67$ – Quantil der Mittelwerte für die NaCl-Aufnahme/24h in 3 Gruppen mit gleicher Patientenanzahl eingeteilt.	42
Abbildung 14: Kreatininclearance nach Cockroft und Gault in Abhängigkeit vom Alter	44
Abbildung 15: Kreatinin im Serum in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.	45
Abbildung 16: Sammelurin/24h in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.	46
Abbildung 17: Natriumausscheidung im Sammelurin/24h in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.	47
Abbildung 18: Urinvolumen/24h in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten	50
Abbildung 19: Natrium im Sammelurin in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten	51
Abbildung 20: Kreatininclearance in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten...	51
Abbildung 21: Kreatinin im Serum in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten..	52

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Patienten, die vor Studienende ausgeschieden sind	13
Tabelle 2: Patienteneigenschaften und deren Verteilung unter den Studienteilnehmern.....	14
Tabelle 3: Stadien der Niereninsuffizienz nach K/DOQI Guidelines 2002 der National Kidney Foundation.....	19
Tabelle 4: Laborparameter der Patienten zu Beginn und am Ende der Untersuchung	22
Tabelle 5: Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression in Abhängigkeit von der nephrologischen Grunderkrankung (basal)	24
Tabelle 6: Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression in Abhängigkeit von der nephrologischen Grunderkrankung (follow up).....	24
Tabelle 7: Einfluss der Menge des Urinvolumens auf das Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression (basal)	28
Tabelle 8: Einfluss der Menge des Urinvolumens auf das Stadium der Niereninsuffizienz und deren Progression (follow up).....	28
Tabelle 9: Blutdruckwerte der Patientenpopulation	35
Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzen (p) zwischen Blutdruckwerten und der Kreatininclearance	37
Tabelle 11: Vergleich der Mittelwertunterschiede zwischen dem basalen Erhebungszeitraum und dem follow up ausgewählter Werte innerhalb der Altersgruppe.	48
Tabelle 12: Ergebnisse des T-Tests zur Untersuchung der Mittelwertunterschiede der männlichen Patienten	53

Tabelle 13: Ergebnisse des T-Tests zur Untersuchung der Mittelwertunterschiede der weiblichen Patienten.....	53
Tabelle 14: Übersicht der verabreichten Medikamente	55
Tabelle 15: Modellzusammenfassung (Ergebnis aus SPSS).....	58
Tabelle 16: Ausgeschlossene Variablen der multivariaten Regressionsanalyse mit der Kreatininclearance (basal) als abhängige Variable	59
Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten, deren Signifikanz und die Anzahl der eingegangenen Wertepaare zwischen der Kreatininclearance, dem Kreatinin im Serum und dem Protein im Sammelurin.....	81
Tabelle 18: Morphologische Veränderungen in der alternden Niere (Rodriguez-Puyol 1998).	83

Literaturverzeichnis

- 1 Anastasio P, Cirillo M, Spitali L, Frangiosa A, Pollastro RM, De Santo NG. 2001. Level of hydration and renal function in healthy humans. *Kidney Int*, 60: 748 – 756.
- 2 Argent NB, Burrell LM, Goodship THJ, Wilkinson R, Baylis PH. 1991. Osmoregulation of thirst and Vasopressin release in severe chronic renal failure. *Kidney Int*, 39: 295 – 300.
- 3 Bankir L, Sellin F, Maillard M, Chiolo A, Burnier M. 2004. Influence of moderate body weight excess on the nycthemeral pattern of blood pressure, renal function and sodium and water excretion in male patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 22: A6.
- 4 Bankir L, Kritz. 1995. Adaptation of the kidney to protein intake and to urine concentrating activity: Similar consequences in health and CRF. *Kidney Int*, 41: 7 – 24.
- 5 Bankir L, Bouby N, Trinh-Trang-Tan M. 1991. Vasopressin-dependent kidney hypertrophy: Role of urinary concentration in protein-induced hypertrophy and the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 17: 661 – 665.
- 6 Benigni A, Zoja C, Corna D, Orisio S, Longaretti L Bertani T, Remuzzi G A. 1993. Specific endothelin subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int*, 44: 440 – 444.

- 7 Bickel CA, Knepper MA, Verbalis JG, Ecelbarger CA. 2002. Dysregulation of renal salt and water transport proteins in diabetic Zucker rats. *Kidney Int*, 61: 2099 – 2110.
- 8 Boer WH, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. 1988. Renal lithium handling during water loading and subsequent d-DAVP-induced anti-diuresis. *Eur J Clin Invest*, 18: 273 – 278.
- 9 Bouby N, Ahloul M, Nsegbe E, Déchaux M, Schmitt F, Bankir L. 1996. Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action. *J Am Soc Nephrol*, 7: 842 – 851.
- 10 Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L. 1990. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol*, 27: F973 – F979.
- 11 Brenner BM. 1983. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, 23: 647 – 655.
- 12 Bricker NS, Fine LG, Kaplan M, Epstein M, Bourgoignie JJ, Light A. 1978. "Magnification Phenomenon" in chronic renal disease. *N Engl J Med*, 299: 1287 – 1293.
- 13 Bühl A, Zöfel P. 2004. SPSS Version 12, Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 9te Aufl. München: Pearson Studium-Verlag.

- 14 Burnier M, Mooser V, Wauters JP, Marder HK, De Vane P, Nussberger J, Waeber B, Brunner HR. 1989.
Bolus injections of synthetic atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure or nephrotic syndrome.
J Cardiovasc Pharmacol. 13: 682 – 690.
- 15 Campese VM, Mozayani P, Ye S, Gumbard M. 2002.
High salt intake inhibits nitric oxide synthase expression and aggravates hypertension in rats with chronic renal failure.
J Nephrol, 15: 407 – 413.
- 16 Choukroun G, Schmitt F, Martinez F, Drüeke TB, Bankir L. 1997.
Low urine flow reduces the capacity to excrete a sodium load in humans.
Am J Physiol. 273: R1726 – R1733.
- 17 Danovitch GM, Bourgoignie J, Bricker NS. 1977.
Reversibility of the "salt-losing" tendency of chronic renal failure.
N Engl J Med. 296: 14 – 19.
- 18 Drew PJT, Barnes JN, Holly JMP, Knight A, Goodwin FJ. 1984.
The effects of a chronic infusion of arginine vasopressin in salt-restricted, water-deprived man.
Clin Science, 67: 353 – 358.
- 19 Falkenheim M, Hartman J, Hebert L. 1997.
Nutritional management of water, sodium, potassium, chloride and magnesium in chronic renal failure.
In: Kopple JD und Massry SG (Herausgeber). Nutritional management of renal disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 371 – 394.

- 20 Fine LG, Kurtz I, Woolf AS, Dannowitch GM, Emmons C, Kujubu DA, Norman JT. 1993.
Pathophysiology and nephron adaptation in chronic renal failure.
In: Schrier R, Gottschalk C (Herausgeber). Diseases of the kidney.
Boston: Little Brown-Verlag, 2703.
- 21 Gellai M, Silverstein JH, Hwang J, LA Rochelle FT Jr, Valtin H. 1984.
Influence of vasopressin on renal hemodynamics in conscious brattleboro rats.
Am J Physiol, 246: F819 – F827.
- 22 Geiger H. 2003.
Nierenerkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart: Schattauer-Verlag, 36 – 45.
- 23 Hadj-Aissa A, Bankir L, Frayssé M, Bichet DG, Laville M, Zech P, Pozet N. 1992.
Influence of the level of hydration on the renal response to a protein meal.
Kidney Int, 42: 1207 – 1216.
- 24 Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenstein ME, Klahr S. 2003.
High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease.
Am J Kidney Dis, 41: 962 – 971.
- 25 Hetzel GR. 2003.
Hypertonie und Progression von Nierenerkrankungen, Konsequente Blutdruckeinstellung ist von essenzieller Bedeutung.
Kliniker, 32: 346 – 349.

- 26 Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. 1997.
Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease study.
Kidney Int, 37: 1908 – 1919.
- 27 Isaji M, Mune T, Takada N, Yamamoto Y, Suwa T, Morita H, Takeda J, White PC. 2005.
Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2.
J Hypertens, 23: 1149 – 1157.
- 28 Jacob P, Hartung R, Bohlender J, Stein G. 2004.
Utility of 24-h blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease.
J Hum Hypertens, 18: 745 – 751.
- 29 Jin H, Yuhan ZY, Du XH. 1992.
The relationship between plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and glomerular ANP receptors in 5/6 nephrectomized rats.
Chin J Intern Med, 31: 678 – 681.
- 30 Kaufman JM, Siegel NJ, Hayslett JP. 1975.
Functional and hemodynamic adaptation to progressive renal ablation.
Circ Res, 36: 286 – 293.
- 31 Keller CK. 2002.
Praxis der Nephrologie. Heidelberg: Springer Verlag, 44 – 51.
- 32 Khaw K-T, Bingham S, Welch A, Luben R, O'Brien E, Wareham N, Day N. 2004.
Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk).
Am J Clin Nutr, 80:1397 – 1403.

- 33 Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Stricker G. 1994.
The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of renal disease.
N Engl J Med, 330: 877 – 884.
- 34 Klahr S, Buerkert J, Purkerson ML. 1983.
Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease.
Kidney Int, 24: 579 – 587.
- 35 Klahr S. 1996.
Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease.
Kidney Int, 49: 1783 – 1786.
- 36 Köhler H. 1998.
Nieren und Harnwege.
In: Weihrauch TR (Hrsg). Internistische Therapie 98/99. zwölfte Aufl.
München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 617 – 623.
- 37 Kopple JD. 1997.
Nutritional management of nondialyzed patients with chronic renal failure.
In: Kopple JD, Massry SG (Herausgeber). Nutritional management of renal disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 479 – 531.
- 38 Krämer BK, Müller R, Kammerl MC, Barner C, Stubanus M, Lackner KJ, Fischereder M. 2002.
Effects of fluid intake on urinary protein excretion and haematuria during and after a 25km march.
Nephrology, 7: 205 – 209.
- 39 Kuhlmann U, Walb D, Luft FC. 2003.
Nephrologie: Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren.
Vierte Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag, 317 – 355.

- 40 Lang F. 1998.
 Niere, Salz-Wasser-Haushalt.
 In: Silbernagl S. (Hrsg). Taschenatlas der Pathophysiologie. Stuttgart, New
 York: Thieme-Verlag, 92 – 123.
- 41 Lang und Fromm. 2000.
 Niere.
 In: Schmidt, Thews und Lang. Physiologie des Menschen. 28te Aufl.
 Heidelberg: Springer-Verlag, 737 – 770.
- 42 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG,
 Klahr S. 1999.
 Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What
 have all of the results of the MDRD study shown?.
 J Am Soc Nephrol, 10: 2426 – 2439.
- 43 Lindeman RD. 1990.
 Overview: Renal physiology and pathophysiology of aging.
 Am J Kidney Dis, 16: 275 – 282.
- 44 Lindeman RD. 1993.
 Renal physiology and pathophysiology of aging.
 In: Sessa A, Meroni M, Battini G (Hrsg). Glomerulonephritis in the elderly.
 Seminar on Glomerulonephritis in the Elderly, 1993, Vimercate. Basel:
 Karger-Verlag, 8 – 9.
- 45 Lohr M, Bös B. 1998.
 GK 2 Pathophysiologie, pathobiochemie. Zehnte Aufl. Stuttgart: Georg
 Thieme Verlag
- 46 Lohr M, Keppler B. 2000.
 Innere Medizin. Dritte Aufl. München: Urban und Fischer, 520 – 523, 560f.

- 47 Mandelbaum A. 1998.
Chronische Niereninsuffizienz. So hemmen Sie die Progression.
Ärztliche Praxis Urologie/ Nephrologie, 10: 320 – 322.
- 48 Maschio G, Oldrizzi L, Rugi C. 1992.
Therapy of systemic hypertension in chronic renal failure.
In: Guarnieri G, Panzeetta G, Toigo G (Hrsg). Metabolic and nutritional abnormalities in kidney disease. Basel: Karger-Verlag, 98, 112 – 115.
- 49 McFarlane SI, Winer N, Sowers JR. 2003.
Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection.
Arch Intern Med, 163: 2696 – 2704.
- 50 Medizinfo 2007
www.medizinfo.de/nieren/niereninsuffizienz/ursachen.shtml
- 51 Medmix online; 2006
www.medmix.at/set1.php?open=/artikel/1171content.php
- 52 Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC, Giovannucci L. 1999.
Fluid intake and the risk of bladder cancer in men.
N Engl J Med, 340: 1390 – 1397.
- 53 National Kidney Foundation; 2002
www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm
www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/background.htm#Table1
- 54 Nicco C, Bankir L, Bouby N. 2003.
Effect of salt and water intake on epithelial sodium channel mRNA abundance in the kidney of salt-sensitive sabra rats.
Clin Exper Pharma Physiol, 30: 963 – 965.

- 55 Olbricht Ch. 1997.
Nephrologie. In: Hahn JM (Hrsg). Checkliste Innere Medizin. Stuttgart:
Thieme-Verlag, 394 ff.
- 56 Okada H, Suzuki H, Kanno Y, Yamamura Y, Saruta T. 1994.
Effects of vasopressin V1 and V2 receptor antagonists on progressive renal
failure in rats.
Clin Science, 86: 399 – 404.
- 57 Okada K, Matsumoto K. 2004.
Effect of dietary salt restriction on tubular hypertrophy in rats with early-stage
chronic renal failure.
Scand J Urol Nephrol, 38: 326 – 331.
- 58 Phillips PA, Johnston CI, Gray L. 1991.
Thirst and fluid intake in the elderly.
In: Ramsay DJ, Booth DA (Hrsg). Thirst, physiological and psychological
aspects. London: Springer-Verlag, 403 – 411.
- 59 Rahman M, Brown CD, Coresh J, Davis BR, Eckfeldt JH, Kopyt N, Levey AS,
Nwachuku C, Pressel S, Reisin E, Walworth C. 2004.
The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive
patients and its association with cardiovascular disease.
Arch Intern Med, 164: 969 – 976.
- 60 Robertson GL, Berl T. 1991.
Pathophysiology of water metabolism.
In: Benner B, Rector F (Hrsg). The kidney. Philadelphia: Saunders, 677.
- 61 Robertson GL, Shelton RL, Athar S. 1976.
The osmoregulation of vasopressin.
Kidney Int, 10: 25 – 37.

- 62 Robrtson GL. 1991.
Disorders of thirst in man.
In: Ramsay DJ, Booth DA (Hrsg). Thirst, physiological and psychological
aspects. London: Springer-Verlag, 453 – 475.
- 63 Rodriguez-Puyol D. 1998.
The aging kidney.
Kidney Int, 54: 2247 – 2265.
- 64 Rowe JW, Shock NW, DeFronzo RA. 1976.
The influence of age on the renal response to water deprivation in man.
Nephron, 17: 270 – 278.
- 65 Rutherford WE, Blondin J, Miller JP, Greenwalt AS, Vavra JD. 1977.
Chronic progressive renal disease: Rate of change of serum creatinine
concentration.
Kidney Int, 11: 62 – 70.
- 66 Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS.
2005.
The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney
disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study.
Ann Intern Med, 142: 342 – 351.
- 67 Schaefer L, Teschner M, Ling H, Oldakowska U, Heiland A, Schaefer RM.
1994.
The aging rat kidney displays low glomerular and tubular proteinase activities.
Am J Kidney Dis, 24: 499 – 504.
- 68 Schiffrin EL. 2004.
The many targets of aldosterone.
Hypertension, 43: 938 – 940.

- 69 Schrier RW, Harris DCH, Chan L, Shapiro JI, Caramelo C. 1988.
Tubular hypermetabolism as a factor in the progression of chronic renal failure.
Am J Kidney Dis, 12: 243 – 249.
- 70 Sieberth HG. 2000.
Krankheiten der Niere und des Urogenitalsystems.
In: Gerock W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Hrsg). Die Innere Medizin.
Zehnte Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer, 765 – 774.
- 71 Silbernagl S. 2003.
Taschenatlas der Physiologie. sechste Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag,
148 – 185.
- 72 Stefanski A, Ritz E und Amann K. 1997.
Factors affecting progression of renal failure – experimental data.
In: Kopple JD und Massry SG (Hrsg). Nutritional management of renal disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 277 – 316.
- 73 Stricker EM. 1991.
Central control of water and sodium chloride intake in rats during hypovolaemia.
In: Ramsay DJ, Booth DA (Hrsg). Thirst, physiological and psychological aspects. London: Springer-Verlag, 194 – 203.
- 74 Sugiura T, Yamauchi A, Kitamura H, Matsuoka Y, Horio M, Imai E, Hori M. 1999.
High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: Possible role of TGF-beta.
Kidney Int, 55: 1800 – 1810.

- 75 Ueda H, Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Morioka T, Matsumoto N, Fukumoto S, Miki T, Inba M, Nishizawa Y. 2003.
Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 Diabetes.
Diabetes Care, 26: 1530 – 1534.
- 76 Valtin H, Gorman A. 2002.
"Drink at least eight glasses of water a day" - Really? Is there scientific evidence for "8x8"?.
Am J Physiol, 283: 993 – 1004.
- 77 Valtin H, Schäfer JA. 1995.
Renal function. dritte Auflage. Boston: Little Brown, 10 – 12, 36, 152 – 181.
- 78 Wallner M. 2006.
Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz – ein Aufruf zum Handeln!
J Hypertonie, 10: 13 – 18.
- 79 Wallner M. 2000.
Chronische Niereninsuffizienz (1).
Tägliche Praxis, 41: 507 – 514.
- 80 Walser M, Ward L. 1988.
Progression of chronic renal failure is related to glucocorticoid production.
Kidney Int, 34: 859 – 866.
- 81 Walser M. 1990.
Progression of chronic renal failure in man.
Kidney Int, 37: 1195 – 1210.
- 82 Yamauchi A, Sugiura T, Kitamura H, Akagi A, Horio M, Tohyama M, Shimada S, Imai E. 1997.
Effects of partial nephrectomy on the expression of osmolyte transporters.
Kidney Int, 51: 1847 – 1854.

Danksagung

Nach Abschluss meiner Arbeit danke ich Prof. Stein für die Überlassung des Themas, für die jederzeit fördernde Unterstützung während der gesamten Zeit sowie für richtungsbestimmende Hinweise bei der Themenbearbeitung und für die nützlichen Tipps bei der Literaturrecherche.

Mein weiterer Dank gilt Dr. Bohlender für die kontinuierliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Themas.

Des Weiteren danke ich der Klinik für Innere Medizin III für die Möglichkeit der Einsicht in die Krankenakten der nephrologischen Ambulanz sowie dem Kuratorium für Hemodialyse in Jena-Drakendorf für die Einsicht der Akten der Dialysepatienten.

Am Ende danke ich meinem Freund und meiner Familie für die seelische und moralische Unterstützung.

Ehrenwörtlich Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben Prof. Dr. G. Stein und Dr. J. Bohlender,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Name	Nimser
Vorname	Katrin
Geburtsdatum, -ort	02.05.1978, Rudolstadt
Schulbildung	September 1984 bis August 1992 POS Clara Zetkin Rottenbach September 1992 bis Juli 1996 Friedrich Fröbel Gymnasium Bad Blankenburg
Ausbildung	August 1996 bis Juli 1999 Kreiskrankenhaus Rudolstadt <ul style="list-style-type: none">▪ Ausbildung zur examinierten Krankenschwester
Studium	Oktober 1999 bis Dezember 2005 Friedrich Schiller Universität Jena <ul style="list-style-type: none">▪ Studium Humanmedizin
Berufstätigkeit	Seit April 2006 Klinikum Bremen Mitte Bremen <ul style="list-style-type: none">▪ Assistenzärztin für Anästhesie

Ort, Datum

Unterschrift